

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 07 759.6

Anmeldetag: 19. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: Schering Aktiengesellschaft,
13353 Berlin/DE

Bezeichnung: Trimere makrocyclisch substituierte Benzolderivate

IPC: C 07 F, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. August 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Schäfer



Trimere makrocyclisch substituierte Benzolderivate

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände: neue trimere makrocyclisch substituierte Trijod- und Tribrombenzolderivate, deren Herstellung und Verwendung als Kontrastmittel in der Röntgen- und MRT-Diagnostik.

Während des letzten Jahrzehntes wurden in der bildgebenden Diagnostik beeindruckende Fortschritte erzielt. Die Bildgebungstechniken wie DAS, CT und MRT haben sich zu den normalen und unverzichtbaren Werkzeugen in der Diagnostik und interventionellen Radiologie entwickelt und bieten heute eine räumliche Auflösung von weniger als 1 mm. Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Techniken werden weiterhin entscheidend durch den Einsatz von Kontrastmitteln erhöht. Diese heutige weite Verbreitung und Akzeptanz der Kontrastmittel in der Röntgendiagnostik ist auf die Einführung von nichtionischen monomeren Triiodaromaten in den 80er Jahren, sowie die in den 90er Jahren eingeführten isoosmolaren dimeren Iodaromaten zurückzuführen. Durch diese beiden Verbindungsklassen wurde die Frequenz von kontrastmittelinduzierten Nebenwirkungen auf 2 - 4% reduziert (Bush W.H., Swanson D.P. : Acute reactions to intravascular contrast media: Types, risk factors, recognition and specific treatment. *AJR* 157, 1153-1161, 1991. Rydberg J., Charles J., Aspelin P.: Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media. *Acta Radiológica* 39, 219-222, 1998). Die Anwendung der Kontrastmittel in Verbindung mit den modernen Bildgebungstechniken reicht heute von der Detektion von Tumoren, zur hochauflösenden Gefäßdarstellung, bis hin zur quantitativen Bestimmung von physiologischen Faktoren wie Permeabilität oder Perfusion von Organen. Maßgeblich für den Kontrast und die Nachweisempfindlichkeit ist die Konzentration des Röntgenkontrastmittels (hier des Iod Atoms). Trotz Weiterentwicklung der Technik konnte die für eine medizinische Diagnose notwendige Konzentration bzw. die zu applizierende Dosis nicht reduziert werden. So werden in einer klassischen CT Untersuchung 100 g Substanz oder mehr pro Patient injiziert.

Obgleich die Verträglichkeit der Röntgenkontrastmittel durch die Einführung der nichtionischen Triiodbenzole verbessert worden ist, sind die Nebenwirkungen noch immer hoch. Aufgrund der sehr hohen Untersuchungszahlen von mehreren Millionen pro Jahr in der Röntgendiagnostik sind somit zehntausende Patienten betroffen. Diese kontrastmittelinduzierten Nebenwirkungen reichen von leichten Reaktionen wie Nausea, Schwindelgefühl, Erbrechen, Urticaria bis hin zu schweren Reaktionen wie Bronchospasmus, Nierenversagen bis zu Reaktionen wie Schock oder sogar Tod. Glücklicherweise sind diese schweren Fälle sehr selten und werden mit einer Häufigkeit von nur 1/200000 beobachtet (Morcos S.K., Thomsen H.S.: Adverse reactions to iodinated contrast media. Eur Radiol 11, 1267-1275, 2001).

Die Häufigkeit dieser auch als pseudoallergischen kontrastmittelinduzierten beobachteten Nebenwirkungen wird aber ca. um den Faktor 3 bei atopischen Patienten, und um den Faktor 5 bei Patienten mit einer Vorgeschichte kontrastmittelinduzierter Nebenwirkungen erhöht. Asthma erhöht das Risiko schwerer kontrastmittel-induzierter Nebenwirkungen um den Faktor 6 bei nicht-ionischen Kontrastmitteln (Thomsen H.S., Morcos S.K.: Radiographic contrast media. BJU 86 (Suppl1), 1-10, 2000. Thomsen H.S., Dorph S.: High-osmolar and low-osmolar contrast media. An update on frequency of adverse drug reactions. Acta Radiol 34, 205-209, 1993. Katayama H, Yamaguchi K., Kozuka T., Takashima T., Seez P., Matsuura K.: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. Radiology 175, 621-628, 1990. Thomsen H.S., Bush Jr W.H.: Adverse effects on contrast media. Incidence, prevention and management. Drug Safety 19: 313-324, 1998). In diesen Situationen verwenden die Untersucher für die Röntgendiagnostik in letzter Zeit immer häufiger nicht-iodhaltige Gd-Chelate anstelle der klassischen Triiodaromaten in der Computertomographie aber auch in der interventionellen Radiology sowie der DSA (Gierada D.S., Bae K.T.: Gadolinium as CT contrast agent: Assessment in a porcine model. Radiology 210, 829-834, 1999. Spinosa D.J., Matsumoto A.H., Hagspiel K.D., Angle J.F., Hartwell G.D.: Gadolinium-based contrast agents in angiography and interventional radiology. AJR 173: 1403-1409, 1999. Spinosa D.J., Kaufmann J.A., Hartwell G.D. : Gadolinium chelates in angiography and

interventional radiology: A useful alternative to iodinated contrast media for angiography. Radiology 223, 319-325, 2002). Dies ist zum einen durch die sehr gute Verträglichkeit der in der MRT verwendeten Metallchelate begründet, aber auch durch die bekannte Tatsache, dass Lanthanide ebenfalls röntgendicht sind. Gadolinium und andere Lanthaniden zeigen gegenüber Iod insbesondere bei höheren Spannungen/Energien der Röntgenstrahlung eine größere Absorption als Iod, so dass sie prinzipiell als kontrastgebende Elemente für die Röntgendiagnostik geeignet sind (Schmitz S., Wagner S., Schuhmann-Giampieri G., Wolf K.J.: Evaluation of gadobutrol in an rabbit model as a new lanthanide contrast agent for computer tomography. Invest. Radiol. 30(11): 644-649, 1995).

Die genannten ursprünglich in der MRT eingesetzten Gd-haltigen Chelatverbindungen sind ebenfalls gut wasserlöslich und zeichnen sich durch eine exzellente Verträglichkeit aus. Gegenüber den iodhaltigen/nichtionischen Kontrastmitteln ist die Rate leichter pseudoallergischer Reaktionen stark verringert, die Rate fataler Reaktionen ist extrem selten und wird mit 1/1000000 angegeben (Runge V.M.: Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. J. Magn Reson Imaging 12, 205-213, 2000). Pseudoallergische Reaktionen sind im Gegensatz zu anderen kontrastmittelinduzierten Nebenwirkungen, wie z.B. die Nierenverträglichkeit, eher unabhängig von der verabreichten Dosis. Auch kleinste Dosierungen können demnach schon eine pseudoallergische Reaktion auslösen.

Gewünscht sind Substanzen, die die Vorteile beider chemisch total unterschiedlicher Verbindungsklassen vereinen.

Für eine geringe Unverträglichkeitsrate spricht die außerordentlich hohe Hydrophilie der Metallchelate. Iodaromate weisen ein um den Faktor 100-200 höhere Lipophilie (größerer Verteilungskoeffizient zwischen Butanol/Wasser) als Metallchelate auf.

Aufgrund der geringen Substanzkonzentration und des geringen spezifischen Anteils des bildgebenden Metalls am Gesamtmolekül sind die bisher bekannten

Metallchelate für die Röntgendiagnostik nicht optimal (Albrecht T., Dawson P.: Gadolinium-DTPA as X-ray contrast medium in clinical studies. BJR 73, 878-882, 2000). Neuere Ansätze zur Lösung dieses Problems beschreiben die Herstellung von Metallkomplexkonjugaten, in denen an einen offenkettigen oder

5 makrocyclischen Metallkomplex Triodaromaten kovalent gebunden sind (US 5,324,503, US 5,403,576, WO 93/16375, WO 00/75141, WO 97/01359, WO 00/71526, US 5,660,814). Wegen ihrer geringen Hydrophilie und hohen Viskosität sind diese jedoch nicht in ausreichender Konzentration und vertretbaren Volumina zu applizieren.

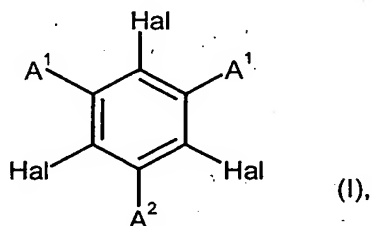
10

Ziel ist es Verbindungen herzustellen, die eine ausreichende Hydrophilie - vergleichbar derjenigen von Gd-Chelaten - besitzen und zusätzlich eine hohe Konzentration von kontrastgebenden Elementen aufweisen. Werte, die deutlich höher sind als die bei etwa 25 % (g/g) liegenden Metallchelate, wären

15 wünschenswert. Bei einer höheren Konzentration muss weiterhin eine sehr gute Wasserlöslichkeit gegeben sein. Die hochkonzentrierten Lösungen müssen neben ihren guten pharmakologischen Eigenschaften ebenfalls eine praktikable Viskosität und einen niedrigen osmotischen Druck aufzeigen.

20

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst. Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe der allgemeinen Formel I:



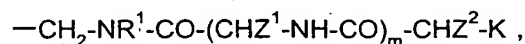
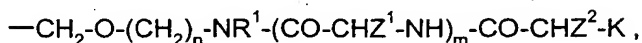
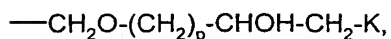
worin

Hal für Brom oder Jod,

25

A¹ für die Reste

—CONR¹-(CH₂)_n-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K,



A² die gleiche Bedeutung wie A¹ hat oder im Falle, dass A¹ die oben
erstgenannte Bedeutung hat auch für den Rest $-\text{NR}^1-\text{CO}-(\text{NR}^1)_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^2-$

5 (CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K stehen kann,

in denen R¹ und R² unabhängig ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₂-
Alkylgruppe oder eine Monohydroxy-C₁-C₂-Alkylgruppe,

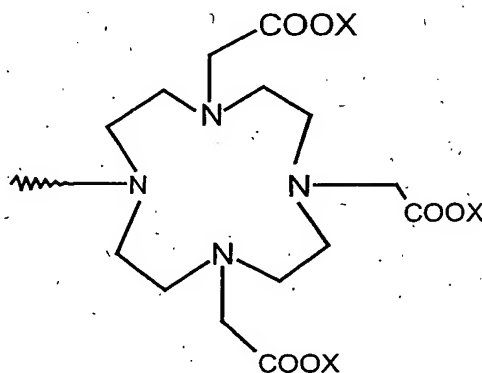
Z¹ und Z² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine
Methylgruppe,

10 n die Ziffern 2-4,

m die Ziffern 0 oder 1 und

p die Ziffern 1-4 bedeuten,

K für einen Makrocyclus der Formel I_A



(I_A)

15 mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines
Metallionenäquivalents der Ordnungszahlen 20-29, 39, 42, 44 oder 57-83
stehen, mit den Maßgaben, dass mindestens zwei X für Metallionenäquivalente
stehen und gegebenenfalls vorhandene freie Carboxygruppen gegebenenfalls
als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder

Aminosäureamide vorliegen, zeigen eine sehr gute Löslichkeit und einen Verteilungskoeffizienten, der mit dem von Gd-Chelaten vergleichbar ist.

Weiterhin weisen die neuen Verbindungen einen hohen spezifischen Gehalt an kontrastgebenden Elementen, eine niedrige Viskosität und Osmolalität, und damit gute Toleranz/Verträglichkeit auf, so dass sie hervorragend als Kontrastmittel für die Röntgen- und MR-Bildgebung geeignet sind.

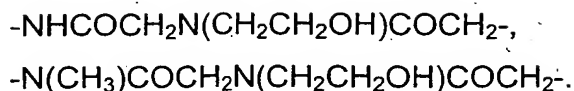
Bevorzugt stehen Hal für Iod, R^1 und R^2 für Wasserstoff und die Methylgruppe, n für die Ziffer 2 und p für die Ziffer 1.

Beispielhaft genannte Reste A^1 sind:

- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH₂-,
- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂-,
- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH(CH₃)-,
- CONHCH₂CH(OH)CH₂-,
- CON(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂-,
- CH₂OCH₂CH(OH)CH₂-,
- CONHCH₂CONHCH₂CH(OH)CH₂-,
- CH₂NHCOCH₂-,
- CH₂NHCOCH(CH₃)-,
- CH₂NHCOCH₂NHCOCH₂-,
- CH₂NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- CH₂O(CH₂)₂NHCOCH₂-,
- CON(CH₂CH₂OH(CH₂)₂NHCOCH₂-,
- CH₂O(CH₂)₂N(CH₂CH₂OH)COCH₂-.

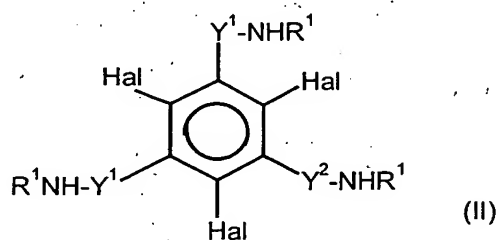
Beispielhaft genannte Reste A^2 sind:

- NHCOCH₂NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- NHCOCH₂NHCOCH₂NHCOCH₂-,
- NHCOCH₂NHCOCH₂-,
- NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
- N(CH₃)COCH₂NHCOCH₂-,
- NHCONH(CH₂)₂NHCONH₂-,

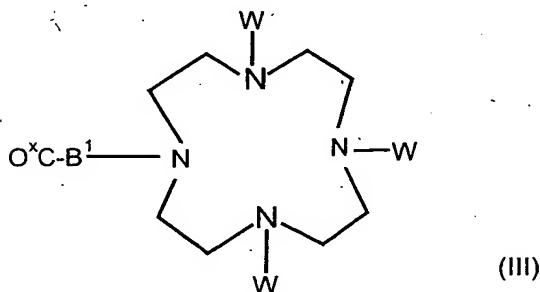


- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren herstellen, indem man beispielsweise

a) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel II



- in an sich bekannter Weise mit einem Makrocyclus der allgemeinen Formel III



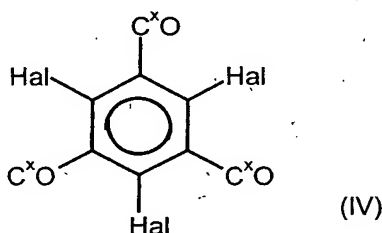
worin

C^xO für eine -COOH- oder aktivierte Carboxylgruppe,

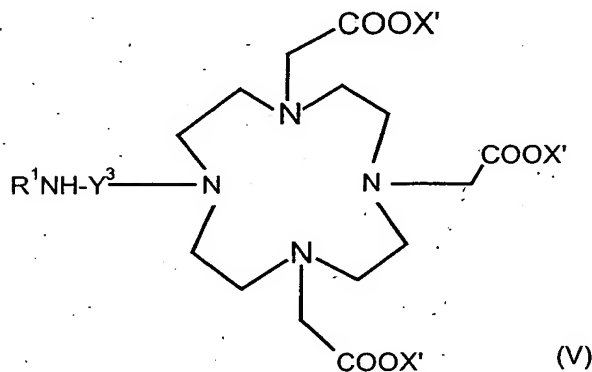
- W für eine Schutzgruppe oder eine -CH₂COOX'-gruppe mit X' in der Bedeutung von X oder einer Schutzgruppe und -Y¹-NR¹-CO-B¹- für den Rest A¹ in der Bedeutung von -CO-NR¹-(CH₂)_n-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²- oder -CH₂-O-(CH₂)_n-NR¹-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²- und Y²-NR¹-CO-B¹ für Y¹-NR¹-CO-B¹ oder für den Fall, dass Y¹-NR¹-CO-B¹ die oben erstgenannte Bedeutung hat auch für -NR¹-CO-(NR¹)_m(CH₂)_p-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²- stehen, wobei B¹ den an die erste oder zweite (von K aus gesehene) Carbonylgruppe

zwischen $-\text{CO}-$ und K stehenden Rest bedeutet und Y^1 bzw. Y^2 für den um eine Iminogruppe verminderten fehlenden Rest der Linkerguppe steht, umsetzt und anschließend gegebenenfalls die Schutzgruppe W entfernt und die Reste CH_2COOX in an sich bekannter Weise einführt bzw. die für X' gegebenenfalls stehende Schutzgruppe entfernt und anschließend in an sich bekannter Weise mit einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 20-29, 39, 42, 44 oder 57-83 umsetzt oder

b) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel IV

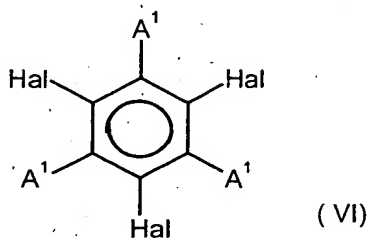


in an sich bekannter Weise mit einem Makrocyclus der allgemeinen Formel V



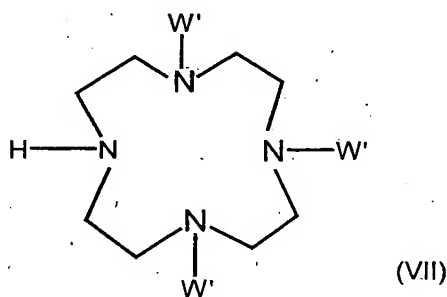
- 15 worin $-\text{C}^x\text{O}$ und X' die oben genannte Bedeutung haben und $-\text{CO}-\text{NR}^1-\text{Y}^3$ für den Rest A^1 in der Bedeutung $-\text{CONR}^1-(\text{CH}_2)_p-(\text{CONR}^2\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ und damit Y^3 in der Bedeutung von $-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_p-(\text{CONR}^2\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ stehen, umsetzt und anschließend die für X' gegebenenfalls stehende Schutzgruppe entfernt und danach in an sich bekannter Weise mit einem
- 20 Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 20-29, 39, 42, 44 oder 57-83 umsetzt oder

c) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel VI



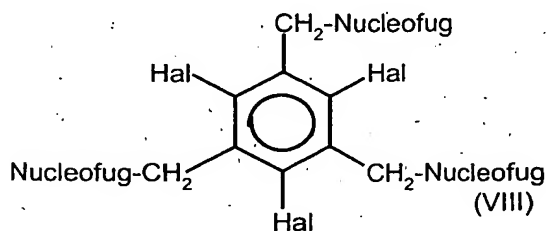
worin

A¹ für einen Rest $\text{—CH}_2\text{—O—(CH}_2\text{)}_p\text{—CH—CH}_2\text{—}$ steht, in an sich bekannter Weise mit einem Cyclen der allgemeinen Formel VII

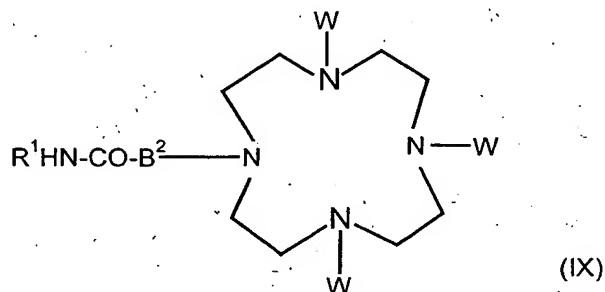


worin W' für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe steht, zu (nachdem man die gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen entfernt und anschließend in an sich bekannter Weise die Reste $\text{—CH}_2\text{COOX}$ eingeführt hat) einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung des Restes $\text{—CH}_2\text{—O—(CH}_2\text{)}_p\text{—CHOH—CH}_2\text{—}$ umsetzt oder

d) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel VIII



worin Nucleofug für eine nucleofuge Gruppe steht,
in an sich bekannter Weise mit einem Makrocyclus der allgemeinen
Formel IX



5

worin

10

R^1 und W die oben genannte Bedeutung haben, und B^2 für den Rest
 $-(CHZ^1-NHCO)_m-CHZ^2-$ steht, umsetzt und anschließend wie unter a)
 angegeben weiter verfährt, so dass man Metallkomplexe der allgemeinen
 Formel I mit A^1 in der Bedeutung des Restes $-CH_2-NR^1-CO-(CHZ^1-$
 $NHCO)_m-CHZ^2$ erhält, wobei anschließend gegebenenfalls in den so nach
 a)-d) erhaltenen Metallkomplexen der allgemeinen Formel I noch
 vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen von anorganischen
 oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert
 werden.

15

20

25

Als Aminoschutzgruppen W seien die dem Fachmann geläufigen
 Benzyloxycarbonyl-, tertiär-Butoxycarbonyl-, Trifluoracetyl-,
 Fluorenylmethoxycarbonyl-, Benzyl-, Formyl-, 4-Methoxybenzyl-, 2,2,2-
 Trichlorethoxycarbonyl-, Phthaloyl-, 1,2-Oxazolin-, Tosyl-, Dithiasuccinoyl-,
 Allyloxycarbonyl-, Sulfat-, Pent-4-encarbonyl-, 2-Chloracetoxymethyl (bzw.-ethyl)
 benzoyl-, Tetrachlorphthaloyl-, Alkyloxycarbonylgruppen genannt [Th. W.
 Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Syntheses, 2nd ed, John
 Wiley and Sons (1991), S. 309 - 385; E. Meinjohanns et al, J. Chem. Soc. Pekin
 Trans 1, 1995, 405; U. Ellensik et al, Carbohydrate Research 280, 1996, 251; R.
 Madsen et al, J. Org. Chem. 60, 1995, 7920; R.R. Schmidt, Tetrahedron Letters
 1995, 5343].

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren (s. z.B. E. Wünsch, Methoden der Org. Chemie, Houben-Weyl, Bd XV/1, 4. Auflage 1974, S. 315), beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei

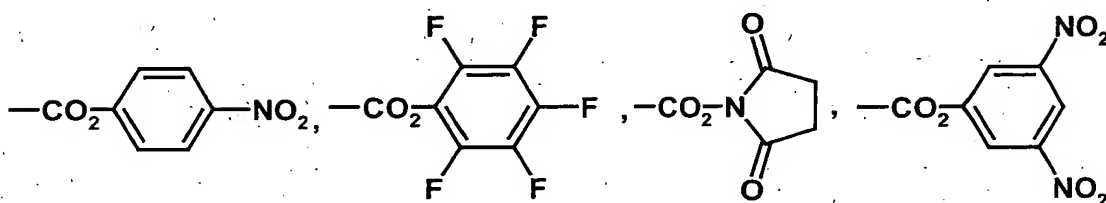
5 Temperaturen von 0 °C bis 50 °C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von Boc-Gruppen mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Unter aktivierter Carboxylgruppe werden vorstehend solche Carboxylgruppen verstanden, die so derivatisiert sind, daß sie die Reaktion mit einem Amin

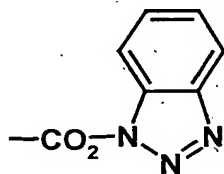
10 erleichtern. Welche Gruppen zur Aktivierung verwendet werden können, ist bekannt und es kann beispielsweise auf M. und A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984 verwiesen werden. Beispiele sind

Adukte der Carbonsäure mit Carbodiimiden oder aktivierter Ester wie z.B. Hydroxybenzotriazolester. Säurechlorid, N-Hydroxysuccinimidester,

15



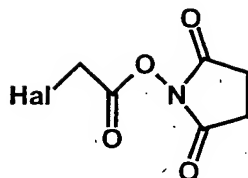
und



bevorzugt sind 4-Nitrophenylester und N-Hydroxysuccinimidester.

20 Die aktivierten Ester der vorstehend beschriebenen Verbindungen werden wie dem Fachmann bekannt hergestellt. Auch die Umsetzung mit entsprechend derivatisierten Estern von N-Hydroxysuccinimid wie beispielsweise:

-12-



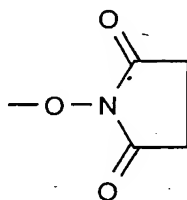
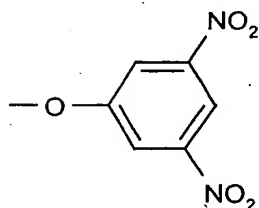
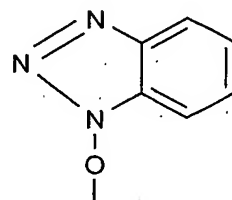
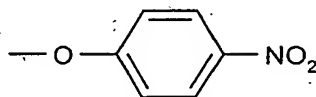
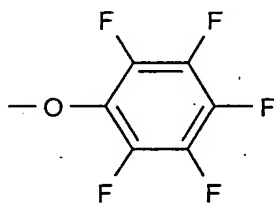
ist möglich (Hal = Halogen).

- Allgemein können für diesen Zweck alle üblichen Aktivierungsmethoden für Carbonsäuren verwendet werden, die im Stand der Technik bekannt sind. Die Aktivierung der Carbonsäure erfolgt nach den üblichen Methoden. Beispiele für geeignete Aktivierungsreagentien sind Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (EDC), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) und O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), vorzugsweise DCC. Auch der Zusatz von O-nukleophilen Katalysatoren, wie z.B. N-Hydroxysuccinimid (NHS) oder N-Hydroxybenzotriazol ist möglich.

Als Nucleofug dienen vorteilhafterweise die Reste:

15

F, Cl, Br, I, —OTs, —OMs, OH,



- Falls X für eine Säureschutzgruppe steht, kommen niedere Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis-(p-Nitrophenyl)-methylgruppe, sowie Trialkylsilylgruppen in Frage.

Bevorzugt sind die t-Butyl- und die Benzylgruppe.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren (s. z.B. E.Wünsch, Methoden der Org. Chemie, Houben-Weyl, Bd XV/1, 4. Auflage 1974, S. 315), beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 °C bis 50 °C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure (Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., New York, 1991).

Die Einführung der gewünschten Metallionen kann in der Weise erfolgen, wie sie in den Patentschriften EP 71564, EP 130934 und DE-OS 34 01 052 offenbart worden ist. Dazu wird das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise ein Chlorid, Nitrat, Acetat, Carbonat oder Sulfat) des gewünschten Elements in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) gelöst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des Komplexbildners umgesetzt.

Die Neutralisation eventuell noch vorhandener freier Carboxygruppen erfolgt mit Hilfe anorganischer Basen (z.B. Hydroxyden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von z.B. Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie z.B. Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie z.B. Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amid-ursprüngliche neutraler oder saurer Aminosäuren.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise in sauren Komplexsalzen in wässriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Base zusetzen, dass der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie z.B. niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol,

Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Die Reinigung der so erhaltenen Komplexe erfolgt, gegebenenfalls nach Einstellung des pH-Wertes durch Zusatz einer Säure oder Base auf pH 6 bis 8, bevorzugt ca. 7, vorzugsweise durch Ultrafiltration mit Membranen geeigneter Porengröße (z.B. Amicon[®]YM1, Amicon[®]YM3), Gelfiltration an z.B. geeigneten Sephadex[®]-Gelen oder durch HPLC an Kieselgel oder reverse-phase Material.

Eine Reinigung kann auch durch Kristallisation aus Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, i-Propanol, Aceton oder deren Mischungen mit Wasser erfolgen.

Im Falle von neutralen Komplexverbindungen ist es häufig von Vorteil, die oligomeren Komplexe über einen Anionenaustauscher, beispielsweise IRA 67 (OH⁻-Form) und gegebenenfalls zusätzlich über einen Kationenaustauscher, beispielsweise IRC 50 (H⁺-Form) zur Abtrennung ionischer Komponenten zu geben

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kann wie oben angegeben erfolgen:

a) Die Umsetzung von Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren der Amidbildung.

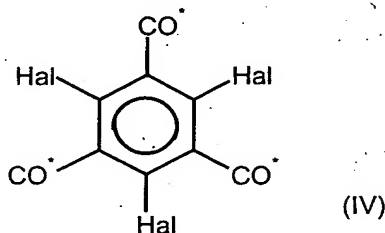
Hierbei kann entweder eine direkte Kupplung der freien Säure von III mit dem freien Amin von II mit wasserabspaltenden Reagenzien wie Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid, EDC, EEDQ, TBTU, HATU in aprotischen Lösungsmitteln wie DMF, DMA, THF, Dioxan, Toluol, Chloroform oder Methylenchlorid bei Temperaturen von 0° - 50° C durchgeführt werden, oder aber man aktiviert die Säuregruppe in der

Verbindung der allgemeinen Formel III, indem man sie zuerst in einen Aktivester überführt (siehe Seite 11) und dann diesen Ester in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise DMF, DMA, THF, Dioxan, Dichlormethan, i-ProOH, Toluol, gegebenenfalls unter Zusatz einer organischen oder anorganischen Base, wie NEt_3 , Pyridin, DMAP, Hünigbase, Na_2CO_3 , CaCO_3 bei Temperaturen von -10° bis $+70^\circ \text{C}$ umsetzt mit dem Amin der allgemeinen Formel II.

In einigen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, direkt die Metallkomplexe der allgemeinen Formel III herzustellen und deren endständige Carbonsäure unter den in WO 98/24775 genannten Verfahren zu kuppeln.

Die Herstellung der Metallkomplexe ist in WO 98/24774 beschrieben.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II erfolgt im Falle, wenn Y^2 für Y^1 steht durch Umsetzungen von Verbindungen der allgemeinen Formel IV



mit Diaminen der allgemeinen Formel A



worin Hal , CO^* , R^1 , R^2 , m in der oben angegebenen Bedeutung stehen, nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung (siehe oben) in einem aprotischen Lösungsmittel wie DMF, DMA, THF, Dioxan, 1,2-Dichlorethan, Chloroform, Dichlormethan oder Toluol gegebenenfalls unter Zusatz einer organischen oder anorganischen Base wie NEt_3 , Pyridin, DMAP, Hünigbase, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CaCO_3 bei Temperaturen von 0°C – 100°C .

In manchen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, das Diamin selbst als

-16-

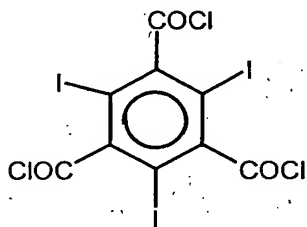
Lösungsmittel zu verwenden. Manchmal kann es von Vorteil sein, eine der beiden endständigen Aminogruppen in geschützter Form einzusetzen (z.B. Mono-Boc, Mono-Z) und nach erfolgter Kupplung diese Schutzgruppe nach den im Fachmann bekannten Methoden abzuspalten (T.W. Greene, s.o.).

5

Die Diamine bzw. monogeschützten Diamine sind literaturbekannt und käuflich zu erwerben (z.B. Aldrich, Fluka). Bevorzugt wird das Säurechlorid der Verbindung der allgemeinen Formel IV verwendet.

10

Die Herstellung der Verbindung



ist in DE 3001292 beschrieben.

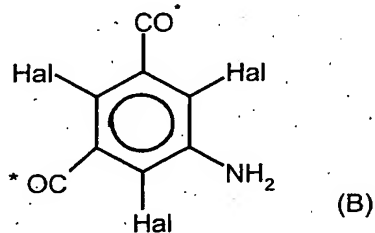
15

Die Herstellung der entsprechenden Tri-Bromverbindung erfolgt in analoger Weise aus Tribromaminoisophthalsäure durch Sandmeyer-Reaktion (Einführung von CN und anschließender Verseifung) wie in EP 0073715 beschrieben, hergestellt werden.

20

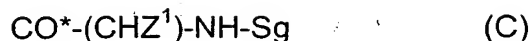
Im Falle dass Y^2 ungleich Y^1 ist hat sich die folgende Vorgehensweise bewährt:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel B



25

worin CO^* , Hal in der oben genannten Bedeutung stehen, werden zuerst mit Verbindungen der allgemeinen Formel C



5 worin CO^* , Z^1 die oben genannte Bedeutung haben und Sg für eine Aminoschutzgruppe stellt, umgesetzt.

Die Umsetzung erfolgt nach den bereits oben angegebenen Methoden der Amidbildung (Neher et al Helv. Chim. Acta, 1946, 1815.)

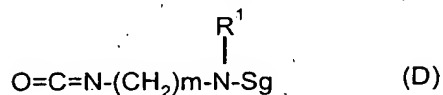
10 Anschließend wird wie oben bereits beschrieben mit Verbindungen der allgemeinen Formel A umgesetzt und anschließend eventuell vorhandene Aminoschutzgruppen gespalten (s. T.W. Greene).

15 Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, die Säurechloride der allgemeinen Formel C einzusetzen.

Im Falle wenn Sg eine Trifluoracetyl-Schutzgruppe darstellt, wird diese in einem Eintopf-Verfahren direkt mit einem Überschuss Diamin der allgemeinen Formel A abgespalten.

20 Verbindungen der allgemeinen Formel C sind nach literaturbekannten Methoden erhältlich.

Zur Herstellung von Harnstoffderivaten werden Verbindungen der allgemeinen Formel B zuerst mit Isocyanaten der allgemeinen Formel D



25 umgesetzt und dann wie oben beschrieben mit den Diaminen der allgemeinen Formel weiter umgesetzt.

Die Umsetzung der Isocyanate erfolgt in aprotischen Lösungsmitteln wie oben zur Amidbildung beschrieben. Die Reaktionstemperatur beträgt 0°C bis 100°C .

30 Isocyanate (D) werden, wie z.B. in Guichard et al., J. Org. Chem., 1999, 8702 beschrieben, hergestellt.

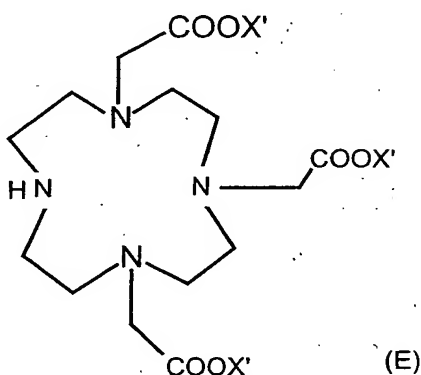
Verbindungen der allgemeinen Formel B sind in DE 3001292 beschrieben.

b) Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der allgemeinen Formel V erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Amid-Bildung, wie sie bereits zuvor unter a) ausführlich beschrieben wurden.

5

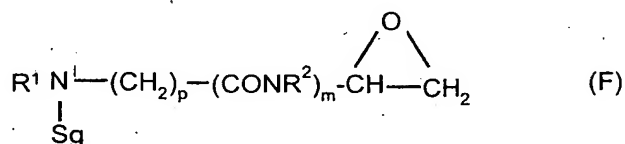
Auch hier wird bevorzugt das Säurechlorid der Verbindungen IV eingesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel V erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel E



10

worin X' in der oben genannten Bedeutung steht, durch Umsetzung mit primären Epoxiden der allgemeinen Formel F



15

worin R¹, Sg, p, m, R² in der oben genannten Bedeutung stehen. Die Umsetzung erfolgt in protischen oder aprotischen Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Butanol, Propanol, DMF, Toluol, CHCl₃, DMA (gegebenenfalls jeweils unter Zusatz von Wasser) bei Temperaturen von 0° C bis 15° C. In einigen Fällen hat sich der Zusatz einer Lewisäure wie LiCl, LiBr, LiJ, LiClO₄ oder Y(triflat)₃ bewährt.

20

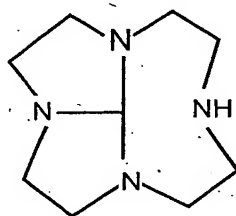
Verbindungen der allgemeinen Formel F sind nach literaturbekannten Methoden zugänglich (Krawiecka et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2001, 1086) oder sind käuflich erwerbbar.

25

Verbindungen der allgemeinen Formel E sind sogenannte DO3A-derivate und sind in der Literatur beschrieben (Chatal et al., Tetrahedron Lett., 1996, 7515).

- 5 c) Die Umsetzung der Epoxide der allgemeinen Formel VI mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII erfolgt nach den unter b) beschriebenen Methoden der Umsetzung von Epoxiden mit Aminen.

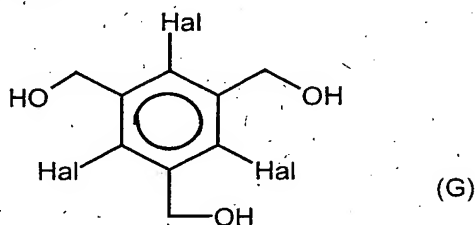
10 In einigen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den in EP 0545511 beschriebenen Weg unter Verwendung der Verbindung



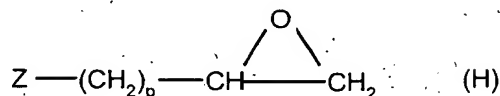
zu benutzen. Man kann aber auch nach EP 0643705 vorgehen oder das unter WO 98/55467 beschriebene Lithiumverfahren benutzen.
15 Die Herstellung der Verbindungen VII im Falle von W'-Schutzgruppe siehe b) ist literaturbekannt.

Die TriBoc-Cyclen Verbindung ist in Kimura et al., J. Am. Chem. Soc., 1997, 3068, die Tri Z-Cyclen Verbindung in Delaney et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1991, 3329 beschrieben.
20

Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind durch Umsetzung von Triolen der allgemeinen Formel G



mit Epoxiden der allgemeinen Formel H



mit p in der oben genannten Bedeutung und worin Z für Cl, Br, I, OT_s steht, zugänglich.

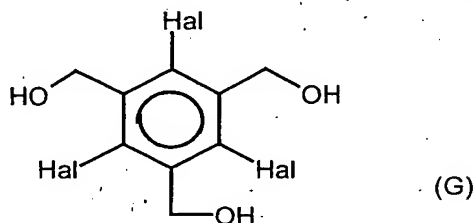
Die Umsetzung erfolgt nach literaturbekannten Methoden der Glycidetherbildung (p=1) bzw. Veretherung Mouzin et al., Synthesis, 1983, 117.

Verbindungen der allgemeinen Formel H sind literaturbekannt z.B. Sharpless et al., J. Org. Chem., und DE 935433 bzw. käuflich erhältlich (z.B. Epichlorhydrin, Fluka, Aldrich).

Verbindungen der allgemeinen Formel G im Fall von Hal=Iod sind in US 6,310,243 beschrieben. Die Herstellung der Bromverbindung erfolgt in analoger Weise.

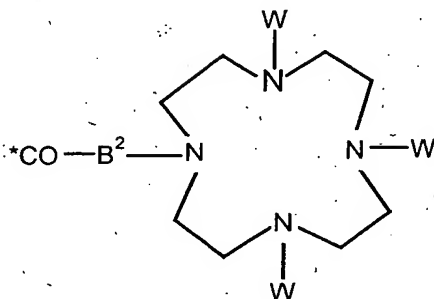
- d) Die Umsetzung erfolgt derart, indem man zuerst das Amid der Verbindungen der allgemeinen Formel IX nach dem den Fachmann bekannten Methoden deprotoniert, z.B. mit NaH in DMF, THF, DMA, Dioxan, Toluol (Temperaturen 0° C – 100° C) oder BuLi, LDA, Li-HMDS, Na-HMDS in THf, MTB bei Temperaturen von –70° bis 0° C und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII umsetzt (bevorzugte Temperaturen –70 bis 70° C).

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel G



nach den dem Fachmann bekannten Methoden zur Umwandlung einer primären OH-Gruppe in ein Halogenid bzw. Tosylat, Triflat, etc.

Verbindungen der allgemeinen Formel IX erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel IXa



IX a

durch Amidbildung mit Aminen der Formel R^1NH_2 (Amide der Formel sind käuflich bzw. literaturbekannt) nach den bereits unter a) erwähnten Methoden der Amidkupplung.

Verbindungen der allgemeinen Formel IX a sind z.B. in WO 97/02051, WO 99/16757 beschrieben oder können nach literaturbekannten Methoden einfach aus Tri-Boc Cyclen, bzw. Tri-Z-Cyclen hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind sowohl in der Röntgen- als auch in der MR Diagnostik einsetzbar.

Die hohe Röntgendichte gepaart mit ihrer guten Wasserlöslichkeit der iodierten Röntgenkontrastmittel ist mit der ausgeprägten Hydrophilie der Metall-Chelate und der ihnen innewohnenden guten Verträglichkeit in einem Molekül vereint. Die sehr hohe Hydrophilie der neuen Verbindungen führt dazu, dass das Nebenwirkungsprofil dem der sehr gut verträglichen Gd-Verbindungen entspricht, wie sie in der MR-Bildgebung verwendet werden. Diese Eigenschaft macht sie daher besonders geeignet für den Einsatz bei Patienten mit einer nachgewiesenen Allergie gegen iodierte Verbindungen oder bei vorhandener Atopie. Besonders wird die Inzidenz der schweren Nebenwirkungen wie Bronchospasmus und Schock oder gar Tod auf das niedrige Niveau der MR-Kontrastmittel gesenkt.

Die geringe Osmolalität der Formulierungen ist Indiz für eine generelle sehr gute Verträglichkeit der neuen Verbindungen. Sie sind deshalb besonders für intravasale (parenterale) Anwendungen geeignet.

- 5 Je nach pharmazeutischer Formulierung können die Kontrastmittel exklusiv für die Röntgendiagnostik (Triiod Komplexen mit diamagnetischen Metallen) aber auch gleichzeitig für die Röntgen- und MRT Diagnostik (Triiod Komplexen mit paramagnetischen Atomen, vorzugsweise Gd) eingesetzt werden. Sehr vorteilhaft sind die Verbindungen z.B. In der Urographie, Computer
- 10 Tomographie, Angiographie, Gastrographie, Mammographie, Kardiologie und Neuroradiologie einsetzbar. Auch bei der Strahlentherapie sind die verwendeten Komplexe von Vorteil. Die Verbindungen sind für alle Perfusionsmessungen geeignet. Eine Differenzierung von gut mit Blut versorgten und ischämischen Bereichen ist nach intravasaler Injektion möglich. Ganz allgemein können diese
- 15 Verbindungen in allen Indikationen eingesetzt werden, wo konventionelle Kontrastmittel in der Röntgen- bzw. MR Diagnostik Verwendung finden.

- Diagnostisch besonders wertvoll ist die Kontrastierung von Gehirnfarkten und
- 20 Tumoren der Leber bzw. raumfordernden Prozessen in der Leber sowie von Tumoren des Abdomens (inklusive der Nieren) und des Muskel-Skelett-Systems. Aufgrund des niedrigen osmotischen Druckes sind besonders vorteilhaft die Blutgefäße nach intraarterieller aber auch intravenöser Injektion darstellbar.

- 25 Ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Anwendung in der MR-Diagnostik bestimmt, so muss das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 58-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise
- 30 das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Kobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres starken magnetischen Moments sind bevorzugt Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Eisen(III)- und Mangan(II)-ionen, besonders bevorzugt Gadolinium(III)- und Mangan(II)-ionen..

Ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so leitet sich das Metallion vorzugsweise von einem Element höherer Ordnungszahl ab, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, dass zu diesem Zweck
5 diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Metall-
ionen von Elementen der Ordnungszahlen 25, 26 und 39 sowie 57-83 enthalten,
geeignet sind.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-,
10 Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)-, Ytterbium(III)- oder Bismut(III)-
ionen, insbesondere Dysprosium(III)-ionen und Yttrium(III)-ionen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an
sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen
15 Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik
üblichen Zusätze - in wässrigem Medium suspendiert oder löst und
anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert.
Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie
zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern oder schwachen
20 Komplexen (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure oder die zu den
erfindungsgemäßen Metallkomplexen korrespondierenden Ca-Komplexe) oder -
falls erforderlich - Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder - falls
erforderlich - Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure:

25 Sind für die enterale bzw. parenterale Verabreichung oder andere Zwecke
Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder
physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in
der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) [zum Beispiel Methyl-cellulose, Lactose,
Mannit] und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween®, Myrj®] und/oder
30 Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur [zum Beispiel ätherischen Ölen]
gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel
ohne Isolierung der Komplexe herzustellen. In jedem Fall muss besondere

Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, dass die erfindungsgemäßen Komplexe praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

- 5 Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexes.

- 10 Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Humanserumalbumin (HSA) verabreicht werden.

- 15 Die erfindungsgemäßen Mittel werden üblicherweise parenteral, vorzugsweise i.v., appliziert. Sie können auch intraarteriell oder interstitiell/intrakutan appliziert werden, je nachdem, ob ein Gefäß/Organ selektiv kontrastiert (z.B. Darstellung der Koronararterien nach intraarterieller Injektion) oder Gewebe bzw.
- 20 Pathologien (z.B. Diagnose von Gehirntumoren nach intravenöser Injektion) dargestellt werden soll.

- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 0,001 - 1 Mol/l der genannten Verbindung und werden in der Regel in Mengen von
- 25 0,001 - 5 mMol/kg dosiert.

- Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die magnetische Resonanztomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch
- 30 Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des MR-Tomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten, und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten. Von

großem Vorteil für die Verwendung in der magnetischen Resonanztomographie ist die hohe Wirksamkeit (Relaxivity) der erfindungsgemäßen paramagnetischen Verbindungen. So ist die Relaxivity ($L/mmol^{-1} \cdot sec^{-1}$ von gadoliniumhaltigen Verbindungen in der Regel zwei- bis vierfach größer als bei herkömmlichen Gd-Komplexen (z.B. Gadobutrol).

Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so dass eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als MRT-Diagnostika in Mengen von 0,001-5 mMol Gd/kg, vorzugsweise 0,005 - 0,5 mMol Gd/kg, dosiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, dass sich mit ihnen keine Anzeichen der von den jodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Im Falle der starken Röntgenabsorption sind sie besonders effektiv in Bereichen höherer Röhrenspannungen (z. B. CT und DSA).

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0,01 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,02 - 1 mMol Substanz/kg, welches im Falle von z.B. Iod-Dy Verbindungen 0,06-6 mMol (I+Dy)/kg entspricht, dosiert.

Je nach diagnostische Fragestellung können Formulierungen gewählt werden, die sowohl in der Röntgen- als auch in der MR Diagnostik einsetzbar sind. Um optimale Ergebnisse für beide Imaging Modalitäten zu erzielen, kann es vorteilhaft sein, Formulierungen zu wählen, in denen der Anteil paramagnetischer Ionen reduziert ist, da für viele Anwendungen der MR Diagnostik ein zu hoher Anteil paramagnetischer Ionen keinen weiteren Zugewinn liefert.

Für einen dualen Nutzen können Formulierungen eingesetzt werden, bei denen der prozentuale Anteil von paramagnetischen Stoffen (z.B. Gd) auf 0,05 bis 50, bevorzugt auf 2-20 % verringert ist. Als Beispiel sei eine Anwendung in der Herzdiagnostik erwähnt. Für die Untersuchung wird eine Formulierung bestehend aus den erfindungsgemäßen Substanzen in einer Gesamtkonzentration von z.B. 0.25 mol/L verwendet. Der Anteil Gd haltiger Komplexe ist 20 % , die restlichen 80 % der Metalle sind z.B. Dy Atome. Bei einer Röntgen Koronarangiographie nach intra-arterieller oder intravenöser Gabe werden z.B. 50 mL eingesetzt, d.h. 0.18 mMol Substanz pro kg Körpergewicht bei einem 70 kg schweren Patienten. Kurz nach erfolgter Röntgendarstellung der Herzkranzgefäße wird eine MR Diagnose des Herzens angeschlossen, um vitale von nekrotischen Myokardbezirken differenzieren zu können. Die für die Untersuchung zuvor applizierte Menge von etwa 110 μ mol Gd/kg ist hierfür optimal.

Beispiel 1**a) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-aminoethyl)amid**

- 5 Eine Lösung von 10 g (15.5 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäuretrichlorid (DE 3001292, Schering AG, Priorität: 11.01.1980) in 100 ml Tetrahydrofuran wird zu 24 g (400 mmol) Ethylendiamin über 1 h bei Raumtemp. getropft und 14 h nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen, in 100 ml Wasser aufgenommen und die entstandene Lösung mit 1 M Lithiumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Nach
- 10 Eindampfen im Vakuum wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7.8 g (70 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

	ber.:	C 25.23	H 2.96	N 11.77	I 53.31
15	gef.:	C 25.46	H 2.99	N 11.68	I 52.98

b) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3,6-diaza-4,7-dioxo-8-methyloctan-1,8-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})amid

20

48.5 g (77.09 mmol) Gd-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden in 400 ml DMSO suspendiert und mit 9.8 g (84.8 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid und 16.7 g (81 mmol)

25

Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 1 Stunde voraktiviert. Anschließend wird mit 12.3 g (17.12 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-aminoethyl)-amid versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und die Lösung in 2000 ml Aceton gegossen. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und portionsweise mit

30

1000 ml Aceton und mit 500 ml Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser aufgenommen und 2 h mit 100 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) ausgerührt und abfiltriert. Anschließend wird 2 h mit 30 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle

versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und die Lösung auf 100 ml eingeeengt. Zur Entfernung des restlichen Dimethylsulfoxides wird die Lösung in 1000 ml Aceton gegossen und der ausfallende Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird in 250 ml Wasser gelöst, mit wenig Ionenaustauscher (H-Form und OH-Form) die Leitfähigkeit auf einen Wert von 0.005 mS (pH = 7.0) eingestellt, abfiltriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 33.9 g (73 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5,9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 33.92	H 4.15	N 11.54	I 14.93	Gd 18.51
gef.: C 33.99	H 4.17	N 11.49	I 14.88	Gd 18.37

Beispiel 2

1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3,6-diaza-4,7-dioxooctan-1,8-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})amid

9.4 g (15.3 mmol) Gd-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 11)) werden in 100 ml DMSO suspendiert und mit 1.96 g (17 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid und 3.3 g (16 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 1 Stunde voraktiviert. Anschließend wird mit 2.4 g (3.36 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-aminoethyl)-amid versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und die Lösung in 1000 ml Aceton gegossen. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und portionsweise mit 300 ml Aceton und mit 100 ml Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser aufgenommen und 2 h mit 30 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) ausgerührt und abfiltriert. Anschließend wird 2 h mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und die Lösung auf 100 ml eingeeengt. Zur Entfernung des restlichen Dimethylsulfoxides

wird die Lösung in 1000 ml Aceton gegossen und der ausfallende Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird in 250 ml Wasser gelöst, mit wenig Ionenaustauscher (H-Form und OH-Form) die Leitfähigkeit auf einen Wert von 0.005 mS (pH = 7.0) eingestellt, abfiltriert und im Vakuum eingedampft.

5 Ausbeute: 6.0 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5,4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 33.06H 3.98 N 11.73 I 15.18 Gd 18.82

gef.: C 33.31H 4.02 N 11.70 I 15.09 Gd 18.74

10

Beispiel 3

15 a) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclo-dodecan

68.2 g (118.6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan (Delaney et al. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 3329) werden in 700 ml Acetonitril gelöst und mit 75.4 g (545.5 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Anschließend werden unter starkem Rühren 39.6 g (355.5 mmol) Bromessigsäureethylester zugegeben und 20 h auf 40 °C erhitzt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, zur Trockene eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Ethylacetat/Hexan 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

25 Ausbeute 72.3 g (92 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 65.44H 6.71 N 8.48

gef.: C 65.51H 6.78 N 8.43

30 b) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan

34 g (51.4 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan werden in 300 ml Dioxan gelöst und mit 144 ml 5proz. wässriger NaOH-Lösung versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit konz. HCl wird zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 250 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 250 ml 1 N HCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute 27.8 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

10	ber.: C 64.54H 6.37	N 8.86
	gef.: C 64.47H 6.41	N 8.79

c) **1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-
{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-
amid**

15

Zu einer Suspension von 16,8 g (23,5 mmol) 1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(2-aminoethyl)amid in 446 ml DMF werden 44,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan, 21 ml 20 (164 mmol) Triethylamin, 14,6 g (70,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 8,1 g (70,5 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, 25 das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 23.3 g (39 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

30	ber.: C 54.93H 5.32	N 9.86	I 14.88
	gef.: C 55.11H 5.37	N 9.81	I 14.76

d) **1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopent-1,5-diol-{1-[1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid**

20 g (7,8 mmol) 1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopent-1,5-diol-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid
5 werden bei 0-5°C vorsichtig 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser
10 und 100 ml Dichlormethan gelöst und unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

15 Ausbeute 10.3 g (97 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 40.01	H 6.04	N 18.66	I 28.18
gef.: C 40.19	H 6.07	N 18.60	I 28.11

20 e) **2,4,6-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopent-1,5-diol-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid**

18,6 g (13,7 mmol) 1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopent-1,5-diol-{1-[1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid werden in 75 ml Wasser
25 gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250
30 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand

wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 13.8 g (54 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse:

ber.: C 40.39H 5.33 N 13.46 I 20.32

gef.: C 40.51H 5.39 N 13.38 I 20.36

- 10 f) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})amid.

13 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})amid
15 werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexbildung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen
20 werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 6.2 g (36 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

25 Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.39H 3.88 N 10.79 I 16.30 Gd 20.20

gef.: C 32.44H 3.89 N 10.71 I 16.33 Gd 20.07

- 30 g) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl, Dy-Komplex]})amid

13 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.88 g (10.4 mmol) Dysprosiumumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 7.0 g (41 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5,9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.18H 3.86.	N 10.72	I 16.19	Dy 20.73
gef.: C 32.32H 3.91	N 10.67	I 16.11	Dy 20.68

h) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl, Y-Komplex]})amid

13 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.72 g (10.4 mmol) Yttriumcarbonat zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 6.5 g (42 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 4.8 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 35.51 H 4.26 N 11.38 I 17.87 Y 12.52

gef.: C 35.73 H 4.31 N 11.31 I 17.79 Y 12.60

5

Beispiel 4

10 a) **1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-ethoxycarbonylethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclo-dodecan**

50.1 g (87.0 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan (Delaney et al. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 3329) werden in 500 ml Acetonitril gelöst und mit 55.5 g (400 mmol) Natriumcarbonat versetzt. 15 Anschließend werden unter starkem Rühren 54.3 g (300 mmol) 1-Brompropionsäureethylester zugegeben und 20 h auf 60 °C erhitzt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, zur Trockene eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Ethylacetat/Hexan 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

20 Ausbeute 46 g (78 % d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 65.86H 6.87 N 8.30

gef.: C 65.99H 6.88 N 8.23

25 b) **1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-carboxyethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan**

33.7 g (50 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-ethoxycarbonylethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan werden 300 ml Dioxan gelöst und mit 140 ml 30 5proz. wässriger NaOH-Lösung versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit konz. HCl wird zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 250 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 250 ml 1 N HCl-Lösung

extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingengt.

Ausbeute 28.2 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

5	ber.: C 65.00	H 6.55	N 8.66
	gef.: C 65.22	H 6.59	N 8.60

c) **1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-1-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid**

10 Zu einer Suspension von 16,8 g (23,5 mmol) 1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(2-aminoethyl)amid in 450 ml DMF werden 45,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-carboxyethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan, 21 ml
15 (164 mmol) Triethylamin, 14,6 g (70,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 8,1 g (70,5 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet,
20 das Lösungsmittel zur Trockene eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 24.5 g (40 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

25	ber.: C 55.43	H 5.47	N 9.70	I 14.64
	gef.: C 55.49	H 5.43	N 9.66	I 14.60

d) **1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-1-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{1-[1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid**

30

23 g (8,85 mmol) 1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid

werden bei 0-5°C vorsichtig mit 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

10 Ausbeute 11.7 g (95 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 41.39 H 6.29 N 18.10 I 27.33

gef.: C 41.51 H 6.32 N 18.01 I 27.26

15 e) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-1-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-
{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid

18,8 g (13,5 mmol) 1,3,5-Triiodotrimessinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-1-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{1-[1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl]})-amid werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 15.0 g (58 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 41.39	H 5.53	N 13.16	I 19.88
gef.: C 41.46	H 5.537	N 13.11	I 19.79

f) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-1-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-
 {10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecanyl, Gd-
 Komplex]})amid

13.2 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-1-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-
 {10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-

tetrazacyclododecanyl]})-amid werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1).

Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet. Ausbeute 7.1 g (41 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.6 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 33.34	H 4.07	N 10.60	I 16.01	Gd 19.84
gef.: C 33.51	H 4.14	N 10.53	I 15.98	Gd 19.76

Beispiel 5

a) Dibenzylloxiranylmethylamin

98.6 g (0.5 mol) Dibenzylamin und 55.5 g (0.6 mol) Epichlorhydrin werden in 500 ml Methanol gelöst und 6 h auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und mit 500 ml *tert*-Butanol versetzt. Es wird nun unter Rühren eine Lösung von 36.4 g (0.65 mol) Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser zugegeben

und 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird vom gebildeten Kaliumchlorid abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Hexan/Ethylacetat 10 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

5 Ausbeute 126 g (99 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 80.60 H 7.56 N 5.53

gef.: C 80.72 H 7.59 N 5.51

10 b) [1-(3-Dibenzylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]
Pentahydrochlorid

Zu 100 g (580.48 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, gelöst in 700 ml Toluol, gibt man 100 ml (752.77 mmol) *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal und erhitzt 2 h auf 120 °C unter Stickstoff. Dabei wird kontinuierlich ein Methanol/Toluol-Acetroph abdestilliert. Anschließend engt man die Reaktionsmischung bei 70 °C im Vakuum ein, gibt 157 g (620 mmol) Dibenzylloxiranylmethylamin hinzu und erhitzt unter Stickstoff 24 h auf 110 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 500 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 250 ml konz. HCl versetzt und anschließend 12 h auf 80 °C erhitzt. Es wird zur Trockene eingedampft, mit 200 ml Ethanol und 200 ml Methanol versetzt und erneut zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 600 ml Ethanol in der Hitze gelöst, und anschließend langsam auf 0 °C abgekühlt, wobei ein weißer Feststoff auskristallisiert. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und anschließend bei 50 °C im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 280 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 49.39 H 7.29 N 11.52 Cl 29.16

30 gef.: C 49.67 H 7.44 N 11.56 Cl 28.22

c) 10-(3-Dibenzylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-
1,4,7,10-tetraazacyclododecan

42

Zu 250 g (411.2 mmol) [1-(3-Dibenzylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan] Pentahydrochlorid gelöst in 500 ml Wasser und 500 ml Dichlormethan gibt man unter starkem Rühren so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Acetonitril gelöst und mit 176.2 g (1.275 mol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend werden unter starkem Rühren 248.7 g (1.275 mol) Bromessigsäure-*tert*-butylester zugegeben und 3 h auf 60 °C erhitzt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, zur Trockene eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

15 Ausbeute 262 g (83 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 67.25 H 9.05 N 9.12

gef.: C 67.33 H 9.02 N 9.15

20 d) 10-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

76.8 g (100 mmol) 10-(3-Dibenzylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 500 ml Methanol gelöst, mit 40 ml Wasser versetzt und 10 g Palladiumkatalysator (20 % Pd/C) hinzugegeben. Man hydriert 8 Stunden bei 50° C unter Normaldruck. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 58.5 g (quantitativ) eines farblosen Pulvers

30 Elementaranalyse:

ber.: C 59.26 H 9.77 N 11.91

gef.: C 59.48 H 9.86 N 11.67

e) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

Zu 12.86 g (20 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäuretrischlorid (DE 3001292, Schering AG, Priorität: 11.01.1980) gelöst in 400 ml Tetrahydrofuran werden 12.2 g (120 mmol) Triethylamin und anschließend 38.8 g (66 mmol) 10-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gegeben und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, zur Trockene eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute 32.7 g (71 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 50.19	H 7.37	N 9.15	I 16.57
gef.:	C 50.33	H 7.40	N 9.11	I 16.43

f) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

34.5 g (15 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 100 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 Stunden bei 0° C gerührt. Der Ansatz wird in 500 ml Diethylether gegossen, der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, dreimal mit je 100 ml Diethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 25.3 g (94 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.21	H 5.40	N 11.72	I 21.24
gef.:	C 40.44	H 5.49	N 11.67	I 21.11

g) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

21.5 g (12 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid werden in 250 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 5 ml Essigsäure
 5 angesäuert. Es werden 13 g (36.2 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 20/20/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen
 10 werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 19.4 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5,3 %

15 Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 31.96	H 3.89	N 9.32	I 16.88	Gd 20.92
gef.: C 32.11	H 3.94	N 9.28	I 16.77	Gd 20.79

20 Beispiel 6

a) 1-Benzyl-1-methyl(oxiranylmethyl)amin

60.6 g (0.5 mol) Benzylmethylamin und 55.5 g (0.6 mol) Epichlorhydrin werden
 25 in 500 ml Methanol gelöst und 6 h auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und mit 500 ml *tert*-Butanol versetzt. Es wird nun unter Rühren eine Lösung von 36.4 g (0.65 mol) Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser zugegeben und 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird vom gebildeten Kaliumchlorid abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingengt und an
 30 Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Hexan/Ethylacetat 10 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 85 g (96 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 74.54 H 8.53 N 7.90
gef.: C 74.68 H 8.55 N 7.82

b) [1-(3-Benzylmethylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]
5 Pentahydrochlorid

Zu 100 g (580.48 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, gelöst in 700 ml Toluol, gibt man 100 ml (752.77 mmol) *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal und erhitzt 2 h auf 120 °C unter Stickstoff. Dabei wird kontinuierlich ein
10 Methanol/Toluol-Acetropf abdestilliert. Anschließend engt man die Reaktionsmischung bei 70 °C im Vakuum ein, gibt 110 g (620 mmol) 1-Benzyl-1-methyl(oxiranylmethyl)amin hinzu und erhitzt unter Stickstoff 24 h auf 110 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 500 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 250 ml konz.
15 HCl versetzt und anschließend 12 h auf 80 °C erhitzt. Es wird zur Trockene eingedampft, mit 200 ml Ethanol und 200 ml Methanol versetzt und erneut zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 600 ml Ethanol in der Hitze gelöst, und anschließend langsam auf 0 °C abgekühlt, wobei ein weißer Feststoff auskristallisiert. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen
20 und anschließend bei 50 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 235 g (76 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 42.91 H 7.58 N 13.17 Cl 33.33
gef.: C 43.34 H 7.60 N 13.29 Cl 32.78

25

c) 10-(3-Benzylmethylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-
butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 212.7 g (400 mmol) [1-(3-Benzylmethylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-
30 tetraazacyclododecan] Pentahydrochlorid gelöst in 500 ml Wasser und 500 ml Dichlormethan gibt man unter starkem Rühren so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Acetonitril gelöst und mit 176.2 g (1.275 mol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend werden unter starkem Rühren 248.7 g (1.275 mol) Bromessigsäure-*tert*-butylester zugegeben und 3 h auf 60 °C erhitzt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, zur Trockene eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 219 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

10 Elementaranalyse:

ber.: C 64.23 H 9.47 N 10.12

gef.: C 64.38 H 9.50 N 10.07

15 d) 10-(3-Methylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

69.2 g (100 mmol) 10-(3-Benzylmethylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 500 ml Methanol gelöst, mit 40 ml Wasser versetzt und 10 g Palladiumkatalysator (20 % Pd/C) hinzugegeben. Man hydriert 8 Stunden bei 50° C unter Normaldruck. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 60 g (quantitativ) eines farblosen Pulvers

Elementaranalyse:

25 ber.: C 59.67 H 9.88 N 11.64

gef.: C 59.89 H 9.81 N 11.52

30 e) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})methyamid

Zu 12.86 g (20 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäuretrischlorid (DE 3001292, Schering AG, Priorität: 11.01.1980) gelöst in 400 ml Tetrahydrofuran werden 12.2 g (120 mmol) Triethylamin und anschließend 39.7 g (66 mmol) 10-(3-

Methylamino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gegeben und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, zur Trockene eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt

enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 31.4 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 50.83 H 7.50 N 8.98 I 16.41

gef.: C 50.99 H 7.57 N 8.90 I 16.22

f) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})methylamid

35.1 g (15 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})methylamid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 100 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 Stunden bei 0° C gerührt. Der Ansatz wird in 500 ml Diethylether gegossen, der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, dreimal mit je 100 ml Diethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 26.4 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 40.25 H 5.60 N 11.45 I 20.75

gef.: C 40.17 H 5.69 N 11.51 I 20.58

g) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]}; Gd-Komplex)methylamid

22 g (12 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(2-hydroxypropan-1,3-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})methylamid werden in 250 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 5 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 13 g (36.2 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 3 h

am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 20/20/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 18.2 g (62 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.1 %

10 Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.94	H 4.08	N 9.15	I 16.57	Gd 20.54
gef.: C 33.21	H 4.13	N 9.10	I 16.43	Gd 20.22

15 Beispiel 7

a) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(oxiranylmethoxymethyl)benzen

Zu einer Mischung aus 11.0 g (20.1 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-trishydroxymethylbenzen, 55.5 g (0.6 mol) Epichlorhydrin und 1.1 g (3.2 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden innerhalb von 1 h 55 ml 32proz. NaOH-Lösung bei Raumtemp. zugetropft und anschließend 12 h gerührt. Es wird mit 150 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 200 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Hexan/Ethylacetat 10 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 10.5 g (73 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

30 ber.: C 30.28	H 2.96	I 53.32
gef.: C 30.44	H 2.99	I 53.21

b) 1,3,5-Triiod-{2,4,6-tris[2-hydroxy-3-(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)propyloxy-methyl]}benzen

Zu 10 g (58.05 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, gelöst in 100 ml Toluol, gibt man 10 ml (75.28 mmol) N,N-Dimethylformamiddimethylacetal und erhitzt 2 h auf 120 °C unter Stickstoff. Dabei wird kontinuierlich ein Methanol/Toluol-Acetropf abdestilliert. Anschließend engt man die Reaktionsmischung bei 70 °C im Vakuum ein, gibt 13.6 g (19.1 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(oxiranylmethoxymethyl)benzen hinzu und erhitzt unter Stickstoff 24 h auf 110 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 100 ml 2 N HCl versetzt und anschließend 12 h auf 80 °C erhitzt. Es wird zur Trockene eingedampft, mit 50 ml Ethanol und 50 ml Methanol versetzt und erneut zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol in der Hitze gelöst, und anschließend langsam auf 0 °C abgekühlt, wobei ein weißer Feststoff auskristallisiert. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und anschließend bei 50 °C im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird in 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gelöst und unter starkem Rühren wird so lange 32proz. NaOH-Lösung hinzugegeben, bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 19.0 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.98	H 6.63	N 13.66	I 30.93
gef.:	C 41.32	H 6.71	N 13.54	I 30.77

c) 1,3,5-Triiod-{2,4,6-tris[2-hydroxy-3-(1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)propyloxymethyl]}benzen

16.6 g (13,5 mmol) 1,3,5-Triiod-{2,4,6-tris[2-hydroxy-3-(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)propyloxy-methyl]}benzen werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt,

wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 14.4 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 41.11	H 5.69	N 9.59	I 21.71
gef.: C 41.34	H 5.56	N 9.62	I 21.45

d) 1,3,5-Triiod-{2,4,6-tris[2-hydroxy-3-(1,4,7-triscarboxylatomethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)propyloxymethyl] Gd-Komplex}benzen

12.1 g (6.9 mmol) 1,3,5-Triiod-{2,4,6-tris[2-hydroxy-3-(1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)propyloxymethyl]}benzen werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt.

Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 7.0 g (43 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.52	H 4.09	N 7.59	I 17.18	Gd 21.29
gef.: C 32.88	H 4.19	N 7.62	I 17.00	Gd 20.99

5 Beispiel 8

a) 10-[4-Aza-6-(benzyloxycarbonylamino)-5-oxo-2-hydroxyhexyl]-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 10 21.97 g (105 mmol) Z-Glycin werden in 400 ml DMF gelöst, unter Eiskühlung mit 12.1 g (105 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 21.7 g (105 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 1 Stunde im Eis voraktiviert. Anschließend werden 58.8 g (100 mmol) 10-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan und 15.4 ml (120 mmol)
- 15 Triethylamin zugegeben und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel
- 20 chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 63.2 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes
- Elementaranalyse:

ber.: C 60.13	H 8.54	N 10.79
25 gef.: C 60.32	H 8.561	N 10.59

b) 10-(4-Aza-6-amino-5-oxo-2-hydroxyhexyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 30 60 g (77 mmol) 10-[4-Aza-6-(benzyloxycarbonylamino)-5-oxo-2-hydroxyhexyl]-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 500 ml Methanol gelöst, mit 40 ml Wasser versetzt und 10 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) hinzugegeben. Man hydriert 8 Stunden bei

50° C unter Normaldruck. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 48.8 g (98 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

5 ber.: C 57.74 H 9.38 N 13.03

gef.: C 57.68 H 9.44 N 13.11

c) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-2-oxo-5-hydroxyhexan-1,6-diyl-
10 {10-[1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-
tetraazacyclododecanyl])amid

Zu 12.86 g (20 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäuretrischlorid (DE 3001292, Schering AG, Priorität: 11.01.1980) gelöst in 400 ml Tetrahydrofuran werden 12.2 g (120 mmol) Triethylamin und anschließend 42.6 g (66 mmol) 10-(4-Aza-
15 6-amino-5-oxo-2-hydroxyhexyl)-1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gegeben und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, zur Trockene eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

20 Ausbeute 36.5 g (74 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 49.63 H 7.23 N 10.21 I 15.42

gef.: C 49.97 H 7.31 N 10.12 I 15.26

25 d) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-2-oxo-5-hydroxyhexan-1,6-diyl-
{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl])amid

34.6 g (14 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-2-oxo-5-hydroxyhexan-1,6-diyl-{10-[1,4,7-tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-
30 tetraazacyclododecanyl])amid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 100 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 Stunden bei 0° C gerührt. Der Ansatz wird in 500 ml Diethylether gegossen, der ausfallende Feststoff wird

abfiltriert, dreimal mit je 100 ml Diethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 26.0 g (95 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

5	ber.: C 40.38	H 5.39	N 12.84	I 19.39
	gef.: C 40.56	H 5.45	N 12.78	I 19.17

e) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-2-oxo-5-hydroxyhexan-1,6-diyl-
 {10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]}), Gd-
 10 Komplex)amid

23.6 g (12 mmol) 1,3,5-Triiodtrimesinsäure-*N,N,N*-tris-(3-aza-2-oxo-5-
 hydroxyhexan-1,6-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-
 tetraazacyclododecanyl]})amid werden in 250 ml Wasser gelöst und durch
 15 Zugabe von 5 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 13 g (36.2 mmol)
 Gadoliniumoxid zugegeben und 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter
 Komplexierung wird mit Ammoniak erneut auf pH 7,4 eingestellt und an
 Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak:
 20/20/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10
 20 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit
 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g
 Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.
 Ausbeute: 20.8 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes
 Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.4 %

25 Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

	ber.: C 32.68	H 3.99	N 10.39	I 15.69	Gd 19.45
	gef.: C 32.99	H 4.07	N 10.35	I 15.53	Gd 19.22

30 Beispiel 9

a) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(toluolsulfonyloxy)methylbenzen

Zu einer Mischung aus 50.0 g (91.4 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-trishydroxymethylbenzen, und 3 g (8.7 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 200 ml 32proz. NaOH-Lösung und 300 ml Toluol werden bei Raumtemp. 76.3 g (400 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid zugetropft und anschließend 12 h gerührt. Es wird mit 300 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 200 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Hexan/Ethylacetat 10 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 47.2 g (51 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 35.73 H 2.70 I 37.75

gef.: C 36.03 H 2.77 I 37.56

b) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carbamidomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan

Zu einer Lösung von 75 g (118.7 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan und 16.9 g (130.5 mmol) Diisopropylethylamin in 500 ml THF werden bei -20 °C 17.8 g (130.5 mmol) Isobutylchlorformiat zugetropft. Anschließend wird 1 Stunde bei -20 °C gerührt und vorsichtig mit 20 ml 25proz wässriger Ammoniak-Lösung versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C nachgerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Ethylacetat/Hexan 10 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 60.7 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 64.64 H 6.54 N 11.09

gef.: C 64.81 H 6.549 N 11.00

c) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

44,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carbamidomethyl)-
5 1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 500 ml THF gelöst und bei 0 °C unter Argon mit 1,71 g (71 mmol) Natriumhydrid versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 20,2 g (20 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(toluolsulfonyloxy)methylbenzen in 150 ml THF zugetropft und 20 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert
10 und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen
15 werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 29,4 g (62 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 55.85	H 5.32	N 8.80	I 15.95
gef.: C 56.07	H 5.39	N 8.67	I 15.76

20

d) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-{2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-[10-(1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl)]})benzen

20 g (8,4 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen werden bei 0-
25 5°C vorsichtig 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml
30 Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert,

die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

Ausbeute 9.1 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

5	ber.: C 39.70	H 6.15	N 17.81	I 32.27
	gef.: C 39.91	H 6.22	N 17.75	I 32.09

e) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

10

17.7 g (15 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-{2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-[10-(1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl)]})benzen werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute 13.8 g (54 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 40.22	H 5.33	N 12.34	I 22.37
gef.: C 40.43	H 5.37	N 12.25	I 22.19

30 f) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})₂Gd-Komplex)benzen

11.7 g (6.9 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt.

- 5 Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, 10 abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 8.4 g (53 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

15	ber.: C 31.63	H 3.77	N 9.71	I 17.59	Gd 21.79
	gef.: C 31.77	H 3.72	N 9.76	I 17.45	Gd 21.63

g) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})₂Dy-Komplex)benzen

20

11.7 g (6.9 mmol) 1,3,5-Triiod-{2,4,6-tris-[2-(4,7,10-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-ylacetylaminomethyl)]}benzen werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.88 g (10.4 mmol) Dysprosiumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt.

- 25 Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, 30 abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 7.5 g (47 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 31.40	H 3.74	N 9.64	I 17.46	Dy 22.36
gef.: C 31.65	H 3.79	N 9.67	I 17.25	Dy 22.11

- 5 h) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]}, Y-Komplex)benzen

11.7 g (6.9 mmol) 1,3,5-Triiod-{2,4,6-tris-[2-(4,7,10-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-ylacetyl amino)methyl]}benzen werden in 100 ml
10 Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.72 g (10.4 mmol) Yttriumcarbonat zugegeben und 6 h am Rückfluß, erhitzt. Nach beendeter Komplexbildung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden
15 vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 8.7 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

20 Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 34.93	H 4.17	N 10.72	I 19.43	Y 13.61
gef.: C 35.12	H 4.11	N 10.79	I 19.34	Y 13.52

25

Beispiel 10

- a) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-carbamidoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30

Zu einer Lösung von 76.8 g (118.7 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-carboxyethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan und 16.9 g (130.5 mmol) Diisopropylethylamin in 500 ml THF werden bei -20 °C 17.8 g (130.5 mmol)

Isobutylchlorformiat zugetropft. Anschließend wird 1 Stunde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und vorsichtig mit 20 ml 25proz wässriger Ammoniak-Lösung versetzt. Es wird 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel

- 5 Ethylacetat/Hexan 10 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 59.8 g (78 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

	ber.: C 65.10	H 6.71	N 10.85
10	gef.: C 65.34	H 6.86	N 10.67

b) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-4-methyl-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

- 15 45,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-carbamidoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 500 ml THF gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon mit 1.71 g (71 mmol) Natriumhydrid versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 20.2 g (20 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(toluolsulfonyloxy)methylbenzen in 150 ml THF zugetropft und 20 h unter
- 20 Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel
- 25 Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 27.7 g (57 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

	ber.: C 56.37	H 5.48	N 8.65	I 15.67
30	gef.: C 56.56	H 5.39	N 8.73	I 15.46

c) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-{2-aza-4-methyl-3-oxobutan-1,4-diyl-[10-(1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl)]})benzen

25 g (10.3 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-4-methyl-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen werden bei 0-5°C vorsichtig 150 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

Ausbeute 11.4 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 41.29	H 6.43	N 17.19	I 31.16
gef.: C 41.44	H 6.49	N 17.07	I 31.00

d) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-4-methyl-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

18.3 g (15 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-4-methyl-3-oxobutan-1,4-diyl-[10-(1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl)])benzen werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende

Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 15.5 g (59 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

5	ber.: C 41.32	H 5.55	N 12.05	I 21.83
	gef.: C 41.56	H 5.62	N 12.01	I 21.73

e) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-4-methyl-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]}, Gd-Komplex)benzen

10

12.0 g (6.9 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2-aza-4-methyl-3-oxobutan-1,4-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure

angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h

15

am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH

7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan

/Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen

werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h

20

ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form)

2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt,

abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 7.6 g (47 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

25

ber.: C 32.66 H 3.97 N 9.52 I 17.25 Gd 21.38

gef.: C 32.78 H 3.99 N 9.45 I 17.21 Gd 21.19

Beispiel 11

30

a) 10-[4-Carbamido-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 76.5 g (118.7 mmol) 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-*tert*-butylester (DE 19549286 A1, Schering AG, (Beispiel 2d)) und 16.9 g (130.5 mmol)

Diisopropylethylamin in 500 ml THF werden bei -20 °C 17.8 g (130.5 mmol)

- 5 Isobutylchlorformiat zugetropft. Anschließend wird 1 Stunde bei -20 °C gerührt und vorsichtig mit 20 ml 25proz. wässriger Ammoniak-Lösung versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C nachgerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen
10 werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 61.1 g (80 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 57.92 H 9.09 N 13.07

gef.: C 58.11 H 9.12 N 12.99

15

b) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxo-7-methylheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(*tert*-butyloxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

- 20 44,6 g (70,6 mmol) 10-[4-Carbamido-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-*tert*-butylester werden in 500 ml THF gelöst und bei 0 °C unter Argon mit 1.71 g (71 mmol) Natriumhydrid versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 20.2 g (20 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(toluolsulfonyloxy)methylbenzen in 150 ml THF
25 zugetropft und 20 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert
30 (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 15.1 g (31 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

-60-

ber.: C 50.62 H 7.37 N 10.42 I 15.73

gef.: C 50.79 H 7.41 N 10.44 I 15.64

c) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxo-7-methylheptan-1,7-diyl-{10-
5 [1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

18.2 g (7.5 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxo-7-methylheptan-
1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(tert-butyloxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-
dodecanyl]})benzen werden in 75 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 75 ml
10 Trifluoressigsäure versetzt und 3 Stunden bei 0° C gerührt. Der Ansatz wird in
500 ml Diethylether gegossen, der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, dreimal
mit je 100 ml Diethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 14.1 g (98 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

15 ber.: C 41.39 H 5.53 N 13.16 I 19.88

gef.: C 41.51 H 5.57 N 13.11 I 19.67

d) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxo-7-methylheptan-1,7-diyl-{10-
[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]}), Gd-
20 Komplex)benzen

13.2 g (6.9 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxo-7-methylheptan-
1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-
dodecanyl]})benzen werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3
25 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid
zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird
mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert
(Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt
enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR
30 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher
(IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf
60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 10.2 g (58 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 33.34 H 4.07 N 10.60 I 16.01 Gd 19.84

gef.: C 33.52 H 4.12 N 10.63 I 15.89 Gd 19.72

5

Beispiel 12

- 10 a) 10-(4-Carbamido-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-*tert*-butylester

15 Zu einer Lösung von 74.8 g (118.7 mmol) 10-(4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-*tert*-butylester (DE 19549286 A1, Schering AG, (Beispiel 1i)) und 16.9 g (130.5 mmol) Diisopropylethylamin in 500 ml THF werden bei -20 °C 17.8 g (130.5 mmol) Isobutylchlorformiat zugetropft. Anschließend wird 1 Stunde bei -20 °C gerührt und vorsichtig mit 20 ml 25proz wässriger Ammoniak-Lösung versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C nachgerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

20

Ausbeute 55.9 g (75 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 57.30 H 8.98 N 13.36

25 gef.: C 57.45 H 8.99 N 13.31

- b) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(*tert*-butyloxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

30 44,4 g (70,6 mmol) 10-(4-Carbamido-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-*tert*-butylester werden in 500 ml THF gelöst und bei 0 °C unter Argon mit 1.71 g (71 mmol) Natriumhydrid versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 20.2 g (20 mmol)

1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(toluolsulfonyloxy)methylbenzen in 150 ml THF zugetropft und 20 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 16.2 g (34 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 50.00 H 7.25 N 10.60 I 16.01

gef.: C 50.17 H 7.28 N 10.55 I 15.89

c) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen

17.9 g (7.5 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(tert-butyloxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen werden in 75 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 75 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 Stunden bei 0° C gerührt. Der Ansatz wird in 500 ml Diethylether gegossen, der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, dreimal mit je 100 ml Diethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 13.5 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 40.39 H 5.33 N 13.46 I 20.32

gef.: C 40.21 H 5.27 N 13.57 I 20.22

d) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]}) Gd-Komplex)benzen

12.9 g (6.9 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-tris-(2,5-diaza-3,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})benzen werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es

werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 10.6 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.39	H 3.88	N 10.79	I 16.30	Gd 20.19
gef.: C 32.51	H 3.91	N 10.75	I 16.16	Gd 20.01

Beispiel 13

a) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoethoxymethyl)benzen

Zu einer Mischung aus 50.0 g (91.4 mmol) 1,3,5-Triiod-2,4,6-trishydroxymethylbenzen, und 3 g (8.7 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 200 ml 32proz. NaOH-Lösung und 300 ml Toluol werden bei Raumtemp. 142 g (450 mmol) Toluolsulfonsäure-2-*tert*-butoxycarbonylaminoethylester (Canne et al., *Tetrahedron Letters*, 38, 1997, 3361) gelöst in 250 ml Toluol zugetropft und anschließend 12 h gerührt. Es wird mit 300 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 300 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Hexan/Ethylacetat 10 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 28.6 g (32 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 36.94	H 4.96	N 4.31	I 37.75
gef.: C 36.98	H 4.90	N 4.27	I 37.64

b) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-(aminoethoxymethyl)benzen

24.4 g (25 mmol) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-(2-*tert*-

5 butoxycarbonylaminoethoxymethyl)benzen werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 100 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 Stunden bei 0° C gerührt. Der Ansatz wird in 500 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gelöst unter

10 starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute 14.7 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

15 Elementaranalyse:

ber.: C 26.69 H 3.58 N 6.22 I 56.39

gef.: C 26.78 H 3.55 N 6.16 I 56.27

20 c) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]aminoethoxymethyl}benzen

Zu einer Lösung von 15.9 g (23,5 mmol) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-(aminoethoxymethyl)benzen in 400 ml DMF werden 44,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododecan, 21

25 ml (164 mmol) Triethylamin, 14.6 g (70,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 8,1 g (70,5 mmol) N-Hydroxysuccinimid gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über

30 Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 29 g (49 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 55.78 H 5.52 N 9.34 I 15.11

gef.: C 55.91 H 5.62 N 9.26 I 14.89

5

d) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-[10-(1,4,7,10-tetraazacyclo-
dodecanyl)aminoethoxymethyl]benzen

20 g (7,9 mmol) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-[10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-
10 1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]aminoethoxymethyl]benzen werden bei 0-5°C
vorsichtig mit 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt.
Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der
dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach
nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml
15 Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-
Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird
abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert,
die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur
Trockene eingengt.

20 Ausbeute 10.1 g (97 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 41.20 H 6.45 N 16.01 I 29.02

gef.: C 41.09 H 6.42 N 15.98 I 28.87

25 e) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-[10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-
dodecanyl]aminoethoxymethyl]benzen

17.7 g (13,5 mmol) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-[10-(1,4,7,10-tetraazacyclo-
dodecanyl)aminoethoxymethyl]benzen werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g
30 (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH
ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den
pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach
Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und

die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 14.4 g (58 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

10 Elementaranalyse:

ber.: C 41.25 H 5.60 N 11.45 I 20.76

gef.: C 41.20 H 5.48 N 11.51 I 20.59

15 f) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]aminoethoxymethyl}benzen

12.7 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiod-1,3,5-tris-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]aminoethoxymethyl}benzen werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexbildung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 7.4 g (44 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

30 ber.: C 32.94 H 4.08 N 9.15 I 16.57 Gd 20.54

gef.: C 33.21 H 4.12 N 9.17 I 16.35 Gd 20.31

Beispiel 14

a) 2,4,6-Triiod-5-[2-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-acetyl-amino]-isophthalsäuredichlorid

5

14.5 ml (200 mmol) Thionylchlorid werden bei 0 °C innerhalb von 1 Stunde zu einer Lösung von 34.2 g (200 mmol) Glycintrifluoracetat in 200 ml Dimethylacetamid getropft. Anschließend gibt man bei 0 °C 23.8 g (40 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid (DE 2943777, Schering AG, (Priorität: 26.10.79)) hinzu und rührt 4 Tage bei Raumtemp.. Man gießt die Reaktionsmischung in 5 Liter Eiswasser und filtert den ausfallenden Feststoff ab. Zur weiteren Aufreinigung wird der Filtrerrückstand in 1000 ml Ethylacetat gelöst, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

10

15

Ausbeute: 29.3 g (97 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 19.25 H 0.54 N 3.74

gef.: C 19.39 H 0.57 N 3.72

20

b) 5-(2-Aminoacetyl-amino)-N,N-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid

25

Eine Lösung von 10 g (13.3 mmol) 2,4,6-Triiod-5-[2-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-acetyl-amino]-isophthalsäuredichlorid in 100 ml Tetrahydrofuran wird zu 26.7 ml (399 mmol) Ethylendiamin über 1 h bei Raumtemp. getropft und 14 h nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen, in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 1 M Lithiumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Nach Eindampfen im Vakuum wird aus Ethanol umkristallisiert.

30

Ausbeute: 6.4 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

-68-

ber.:	C 24.02	H 2.74	N 12.01	I 54.38
gef.:	C 24.276	H 2.79	N 11.98	I 54.25

c) 2,4,6-Triiod-5-(3,6-diaza-1,4,7-trioxo-8-methyloctan-1,8-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3,6-diaza-4,7-dioxo-8-methyloctan-1,8-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})amid

9.6 g (15.2 mmol) Gd-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-aza-1-methylbutyl]1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden in 100 ml DMSO suspendiert und mit 1.96 g (17 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3.3 g (16 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 1 Stunde voraktiviert. Anschließend wird mit 2.4 g (3.4 mmol) 5-(2-Aminoacetylamino)-*N,N*-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und die Lösung in 1000 ml Aceton gegossen. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und portionsweise mit 300 ml Aceton und mit 100 ml Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser aufgenommen und 2 h mit 30 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) ausgerührt und abfiltriert. Anschließend wird 2 h mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und die Lösung auf 100 ml eingeeengt. Zur Entfernung des restlichen Dimethylsulfoxides wird die Lösung in 1000 ml Aceton gegossen und der ausfallende Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird in 250 ml Wasser gelöst, mit wenig Ionenaustauscher (H-Form und OH-Form) die Leitfähigkeit auf einen Wert von 0.005 mS (pH = 7.0) eingestellt, abfiltriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 5.7 g (62 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33.64	H 4.09	N 11.60	I 15.02	Gd 18.61
gef.:	C 33.77	H 4.13	N 11.54	I 15.00	Gd 18.53

Beispiel 15

- 5 a) 2,4,6-Triiod-5-(3,6-diaza-1,4,7-trioxooctan-1,8-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3,6-diaza-4,7-dioxooctan-1,8-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})amid

10

9.4 g (15.2 mmol) Gd-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure. (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 11)) werden in 100 ml DMSO suspendiert und mit 1.96 g (17 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid und 3.3 g (16 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 1
15 Stunde voraktiviert. Anschließend wird mit 2.4 g (3.4 mmol) 5-(2-Aminoacetylamino)-*N,N*-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und die Lösung in 1000 ml Aceton gegossen. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und portionsweise mit
20 300 ml Aceton und mit 100 ml Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser aufgenommen und 2 h mit 30 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) ausgerührt und abfiltriert. Anschließend wird 2 h mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und die Lösung auf 100 ml eingeeengt.
25 Zur Entfernung des restlichen Dimethylsulfoxides wird die Lösung in 1000 ml Aceton gegossen und der ausfallende Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird in 250 ml Wasser gelöst, mit wenig Ionenaustauscher (H-Form und OH-Form) die Leitfähigkeit auf einen Wert von 0.005 mS (pH = 7.0) eingestellt, abfiltriert und im Vakuum eingedampft.

30

Ausbeute: 6.1 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes
Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.76 H 3.92 N 11.80 I 15.27 Gd 18.92

-70-

gef.: C 32.91 H 3.98 N 11.81 I 15.11 Gd 18.67

Beispiel 16

a) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-
N,N-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-
 1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

Zu einer Suspension von 16,5 g (23,5 mmol) 5-(2-Aminoacetylamin)-*N,N*-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid in 446 ml DMF werden 44,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 21 ml (164 mmol) Triethylamin, 14,6 g (70,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 8,1 g (70,5 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 30,5 g (51 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 54.76 H 5.27 N 9.91 I 14.96

gef.: C 54.99 H 5.35 N 9.87 I 14.65

b) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

20 g (7,9 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-

N,N-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid werden bei 0-5°C vorsichtig 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Ausbeute 10.1 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 39.53	H 5.96	N 18.86	I 28.48
gef.: C 39.44	H 5.99	N 18.91	I 28.51

c) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

18,0 g (13,5 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei

anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 15.3 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

5	ber.: C 40.05	H 5.26	N 13.56	I 20.65
	gef.: C 40.22	H 5.29	N 13.49	I 20.56

d) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})amid

12.8 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 8.3 g (48 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

30	ber.: C 32.07	H 3.82	N 10.86	I 16.40	Gd 20.32
	gef.: C 32.21	H 3.85	N 10.89	I 16.25	Gd 20.19

Beispiel 17

- a) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxo-5-methylpentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-
N,N-bis-(3-aza-5-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

Zu einer Suspension von 16,5 g (23,5 mmol) 5-(2-Aminoacetyl-amino)-N,N-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid in 446 ml DMF werden 45,7 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(1-carboxyethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 21 ml (164 mmol) Triethylamin, 14,6 g (70,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 8,1 g (70,5 mmol) N-Hydroxysuccinimid gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phasen wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 28,6 g (47 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 55,27 H 5,42 N 9,75 I 14,72

gef.: C 55,34 H 5,44 N 9,79 I 14,65

25

- b) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxo-5-methylpentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-N,N-bis-(3-aza-5-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

- 20 g (7,7 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxo-5-methylpentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-N,N-bis-(3-aza-5-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid werden bei 0-5°C

vorsichtig 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml

- 5 Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

- 10 Ausbeute 10.2 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 40.94 H 6.21 N 18.28 I 27.61

gef.: C 41.13 H 6.17 N 18.32 I 27.47

- 15 c) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxo-5-methylpentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-5-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

- 20 18,6 g (13,5 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxo-5-methylpentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-5-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid

- werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5
25 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand
30 wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in

900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 14.1 g (55 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

5	ber.: C 41.06	H 5.46	N 13.26	I 20.02
	gef.: C 41.34	H 5.52	N 13.31	I 19.69

d) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxo-5-methylpentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-5-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})amid

13.1 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxo-5-methylpentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-5-methyl-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})amid werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt.

Nach beendeter Komplexbildung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 7.6 g (44 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

30	ber.: C 33.02	H 4.01	N 10.66	I 16.10	Gd 19.96
	gef.: C 33.34	H 4.08	N 10.62	I 16.01	Gd 19.82

Beispiel 18

a) 2,4,6-Triiod-5-{methyl[2-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-acetyl]amino}-isophthalsäuredichlorid

5

14.5 ml (200 mmol) Thionylchlorid werden bei 0 °C innerhalb von 1 Stunde zu einer Lösung von 34.2 g (200 mmol) Glycintrifluoracetat in 200 ml Dimethylacetamid getropft. Anschließend gibt man bei 0 °C 24.4 g (40 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid (EP 0033426, Sovak, 1/80 US) hinzu und rührt 4 Tage bei Raumtemp.. Man gießt die Reaktionsmischung in 5 Liter Eiswasser und filtert den ausfallenden Feststoff ab. Zur weiteren Aufreinigung wird der Filtrückstand in 1000 ml Ethylacetat gelöst, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

15 Ausbeute: 28.7 g (94 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 20.47 H 0.79 N 3.67

gef.: C 20.52 H 0.77 N 3.71

20 b) 5-[(2-Aminoacetyl)-methylamino]-N,N-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid

Eine Lösung von 10 g (13.1 mmol) 2,4,6-Triiod-5-{methyl[2-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-acetyl]-amino}-isophthalsäuredichlorid in 100 ml Tetrahydrofuran wird zu 26.7 ml (399 mmol) Ethylendiamin über 1 h bei Raumtemp. getropft und 14 h nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen, in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 1 M Lithiumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Nach Eindampfen im Vakuum wird aus Ethanol umkristallisiert.

30 Ausbeute: 7.3 g (78 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 25.23 H 2.96 N 11.77 I 53.31

gef.: C 25.44 H 2.98 N 11.81 I 53.09

- c) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-methylaminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid

Zu einer Suspension von 16,8 g (23,5 mmol) 5-[(2-Aminoacetyl)-methylamino]-*N,N*-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid in 446 ml DMF werden 44,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 21 ml (164 mmol) Triethylamin, 14,6 g (70,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 8,1 g (70,5 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

20 Ausbeute 34,9 g (58 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 54.93 H 5.32 N 9.86 I 14.88

gef.: C 55.12 H 5.39 N 9.81 I 14.72

- 25 d) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-methylaminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid

20 g (7,8 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})methylaminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid werden bei 0-5°C vorsichtig 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird

die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

Ausbeute 10.0 g (95 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.01	H 6.04	N 18.66	I 28.18
gef.:	C 40.19	H 6.07	N 18.62	I 28.03

e) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-methylaminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid

18,2 g (13,5 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-methylaminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid werden in 75 ml Wasser gelöst, 19.5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9.5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 15.0 g (59 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 40.39 H 5.33 N 13.46 I 20.32

gef.: C 40.53 H 5.37 N 13.41 I 20.17

- 5 f) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})-methylaminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})-amid

10

- 12.9 g (6.9 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(3-aza-1,4-dioxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-methylaminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid werden in 100 ml Wasser gelöst und durch
- 15 Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3.7 g (10.4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g
- 20 Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute 8.7 g (51 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.8 %

- 25 Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.39 H 3.88 N 10.79 I 16.30 Gd 20.19

gef.: C 32.48 H 3.91 N 10.76 I 16.21 Gd 20.08

Beispiel 19

30

- a) 5-[3-(2-Aminoethyl)-ureido]-*N,N*-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid

Zu einer Lösung von 29.8 g (50 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid (DE 2943777, Schering AG, (Priorität: 26.10.79)) in 250 ml Dioxan werden vorsichtig 100 ml einer 2 M Lösung von Phosgen in Toluol zugegeben und 24 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum bei 80 °C eingedampft, wobei die Gase durch eine 20proz. wässrige NaOH-Lösung geleitet werden. Der Rückstand wird in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu 66.9 ml (1.0 mol) Ethylendiamin über 1 h bei Raumtemp. getropft und 24 h nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen, in 200 ml Wasser aufgenommen und mit 1 M Lithiumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Nach Eindampfen im Vakuum wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 19.4 g (53 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

15	ber.: C 24.71	H 3.04	N 13.45	I 52.22
	gef.: C 24.91	H 3.09	N 13.36	I 51.97

b) 2,4,6-Triiod-5-(2,5-diaza-1,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid

Zu einer Suspension von 17,1 g (23,5 mmol) 5-[3-(2-Aminoethyl)-ureido]-*N,N*-bis-(2-aminoethyl)-2,4,6-triiodisophthalsäureamid in 446 ml DMF werden 44,6 g (70,6 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-10-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 21 ml (164 mmol) Triethylamin, 14,6 g (70,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 8,1 g (70,5 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel zur Trockene eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel

Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute 32.7 g (54 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

5	ber.: C 54.61	H 5.33	N 10.24	I 14.80
	gef.: C 54.81	H 5.35	N 10.13	I 14.72

c) 2,4,6-Triiod-5-(2,5-diaza-1,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid

25.7 g (10 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(2,5-diaza-1,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid werden bei 0-5°C vorsichtig 140 ml HBr/AcOH (33%) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 800 ml Diethylether gegossen, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt und mit Diethylether mehrfach nachgewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gelöst unter starkem Rühren gibt man so lange 32proz. NaOH-Lösung bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute 12.8 g (94 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

25	ber.: C 39.57	H 6.05	N 19.48	I 27.87
	gef.: C 39.71	H 5.99	N 19.56	I 27.61

d) 2,4,6-Triiod-5-(2,5-diaza-1,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid

18,4 g (13,5 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(2,5-diaza-1,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid werden in 75 ml Wasser gelöst, 19,5 g (206,5 mmol) Chloressigsäure hinzugegeben und bei 60 °C mit 32 %iger NaOH ein pH-Wert von 9,5 eingestellt. Es wird 10 h auf 70 °C erhitzt, wobei man den pH-Wert der Reaktionsmischung kontinuierlich auf 9,5 nachstellt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit konz. HCl ein pH-Wert von 1 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Methanol ausgerührt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und auf eine Ionenaustauscher-Säule (600 ml, IR 120, H⁺-form) gegeben. Anschließend wird mit 2 l Wasser gewaschen und das saure Eluat eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst und in 900 ml Diethylether getropft, der dabei anfallende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether mehrfach nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 14,3 g (56 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 40,07 H 5,34 N 14,09 I 20,16

gef.: C 40,24 H 5,31 N 13,99 I 19,98

e) 2,4,6-Triiod-5-(2,5-diaza-1,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})-aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl, Gd-Komplex]})-amid

25

13,0 g (6,9 mmol) 2,4,6-Triiod-5-(2,5-diaza-1,6-dioxoheptan-1,7-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-aminoisophthalsäure-*N,N*-bis-(3-aza-4-oxopentan-1,5-diyl-{10-[1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanyl]})-amid werden in 100 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert. Es werden 3,7 g (10,4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben und 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Komplexierung wird mit Ammoniak auf pH 7,4 eingestellt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan /Methanol /Ammoniak: 10/10/1).

30

Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 10 g Ionenaustauscher (IR 267 H-Form) 2 h ausgerührt und abfiltriert, dann mit 10 g Ionenaustauscher (IRA 67 OH-Form) 2 h ausgerührt, abfiltriert, mit 2 g Aktivkohle versetzt, 2 h auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und gefriergetrocknet.

5 Ausbeute 7.1 g (41 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.19 H 3.90 N 11.32 I 16.19 Gd 20.07

gef.: C 32.34 H 3.91 N 11.28 I 16.07 Gd 19.96

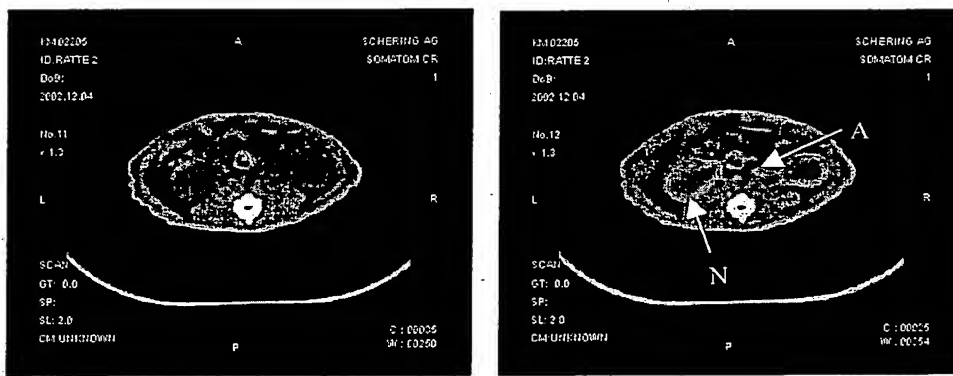
10

Pharmakologische Beispiele

CT Untersuchungen mit Beispiel 1B

Die Eignung der beschriebenen Verbindungsklasse wurde exemplarisch am
15 Beispiel 1B mit Hilfe der Computer Tomographie (CT) an Ratten untersucht. Für die CT Untersuchungen stand ein Siemens Somatom CR zur Verfügung. Die 5 Sekunden dauernden Aufnahmen wurde mit einer Schichtdicke von 2 mm und einer Röhrenspannung von 125 kV angefertigt. Die Substanz 1B wurde als
20 (I+Gd)/mL formuliert.

Männliche Wistar Ratten (400 g Körpergewicht) wurden vor (Abb. 1a) und nach intravenöser Injektion (Abb. 1) von IB in einer Dosis von 0.15 mmol/kg (entspricht 127 mg (I+Gd)/kg gescannt.



25 Abb. 1

a (Baseline)

b (15 sec p.i.)

- Trotz der geringen Größe des Untersuchungstieres konnte selbst mit der geringen Dosis von 127 mg (I+Gd) eine sehr deutliche Kontrastierung der blutführenden Gefäße (A) und der Nierenrinde (N) beobachtet werden. Diese frühe Phase spiegelt die Blutperfusion der Nierenrinde wider. Bereits 15 Minuten später in der Parenchymphase wurde das Nierenbecken kontrastiert, was auf eine rasche renale Ausscheidung der Substanz zurückzuführen ist (Abb. 2).

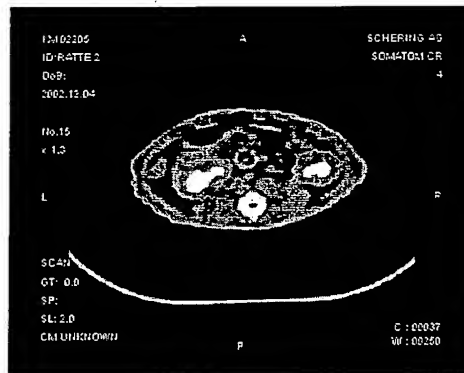


Abb. 2 CT Aufnahme einer Ratte 15 min. nach i.v. Injektion von IB

MRT Untersuchungen mit Beispiel 1B

- Die gleiche Substanz (IB) wurde mit Hilfe der Magnetischen Resonanz Tomographie (MRT) als Kontrastmittel untersucht.

- Die MRT Untersuchungen wurden an einem 1.5 T Gerät (Siemens Symphonie mit 40 mT/m Gradienten) durchgeführt. 400 g schwere Wistar Ratten wurden mit T1 gewichtete Aufnahmesequenzen (Angiographie TR 2,54 ms, TE 1,12 ms und $\alpha = 40^\circ$ bzw. Organdarstellung TR 54 ms, TE 4.8 ms und $\alpha = 40^\circ$) untersucht. Die Angiographie (MRA, Abb. 3) wurde von 0-60 sec p.i. und die Organdarstellung (Abb. 4 a und b) 15 min nach der Injektion angefertigt. Die Substanz 1B wurde als wässrige Lösung in einer Konzentration von 0.17 mol/L

(entspricht 0.5 mol Gd/L) formuliert und in einer Dosis von 0.03 mmol Substanz bzw. 0.1 mmol Gd/kg intravenös injiziert.



Abb. 3 MRA 7.5 sec nach i.v. Injektion von IB bei Ratten

- 5 Die MRA stellt ausgezeichnet die großen Arterien (Aorta, a. femoralis) sowie das Herz dar.

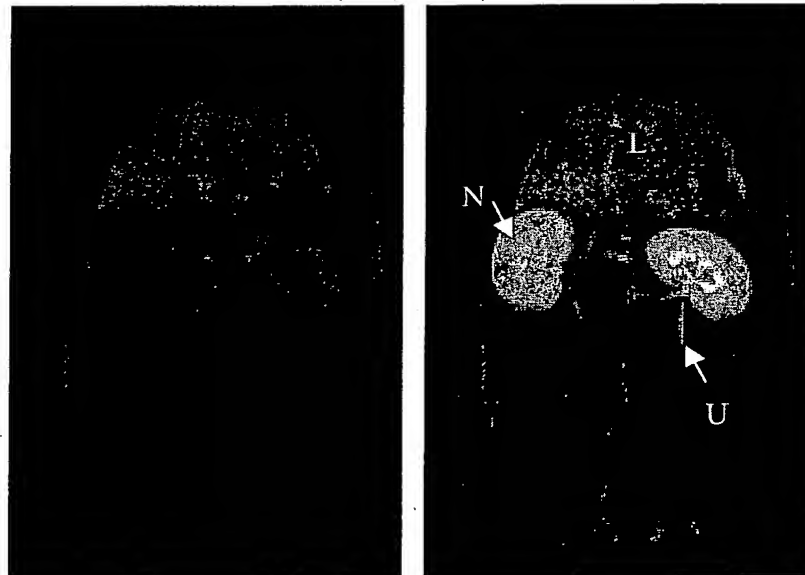


Abb. 4

a (Baseline)

b (15 min p.i.)

In der Ganzkörperaufnahme (Abb. 4 b) ist eine deutliche Kontrastierung der Leber (L) sowie der Nieren (Nierenbecken=N) zu erkennen. Ebenfalls konnten die Urether (U) dargestellt werden, was ebenfalls die rasche renale Ausscheidung der Substanz unterstreicht.

- 5 Diese kombinierte CT und MR Untersuchung demonstriert den **dualen** Nutzen dieser neuen Verbindungsklasse. Ausgezeichnete Kontrastanhebung wurde in der CT als auch in der MR demonstriert. Denkbar ist zum Beispiel der klinische Einsatz dieser Verbindungen in einer hochauflösenden MultiSlice CT (Darstellung der Herzkoronar-gefäße). Daran anschließend wird zur Beurteilung der Vitalität des Herzmuskels eine *delayed MRT* durchgeführt. Hierzu ist keine
10 zweite Injektion eines Kontrastmittels notwendig.

Phantomstudien mit Beispiel 3F im Vergleich zu Gadovist und Iopromid

- Die relative Röntgenschwächung vom Beispiel 3F wurde bei Konzentrationen
15 von 0.05, 0.1 und 0.2 mol/L der Substanz, equivalent zu 0.3, 0.6 und 1.2 mol/L kontrastgebende Elemente (Gd+Iod), gegenüber equimolaren Konzentrationen von Iopromid und Gadobutrol bestimmt. Dazu wurde ein Phantom verwendet, in dem Verdünnungen der Ausgangsformulierungen (Beispiel 3F - 0.27M, Ultravist® 300 mg I/mL equivalent zu 0.788 mol/L Iopromid und Gadobutrol
20 1mol/L) in destilliertem Wasser in Well-Platten (Oster 3524) pipettiert wurden. Ein Milliliter jeder Verdünnung wurde in jeweils eine Well-Platte pipettiert, was einer Höhe von 0.5 cm entsprach. Die fertig pipettierte Wellplatte wurde auf den waagerechten Patiententisch des C-Arm Röntgengerätes (Stenoskop D6, General Electrics) in den Strahlengang positioniert und darüber ein
25 Plastikbehälter mit einer Wassersäule von 17 cm auf die Wellplatte gestellt, um Weichteilabsorption und Strahlungsaufhärtung der Röntgenstrahlung wie in der *in vivo* Situation zu simulieren.

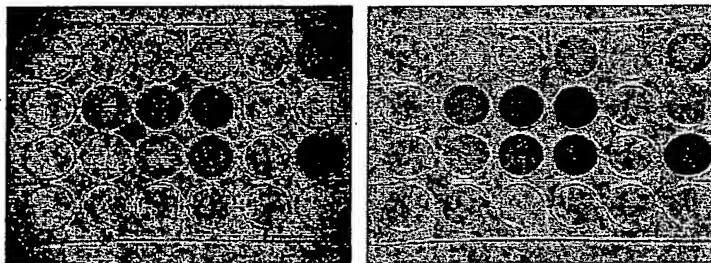
- Die Röntgenbilder wurden in der "High Puls" Modalität mit dem DSA Röntgengerät Stenoskop D6 (General Electrics) mit einem
30 Cäsiumfilter/Iodintensivierer von 16 cm und 2 mm Aluminiumfilter bei verschiedenen Spannungen der Röntgenanode aufgenommen.

Alle Bilder wurden nach manueller Selektion der Anodenspannung der Röntgenröhre und Variation der mA aufgenommen, um den Bildkontrast bei der jeweiligen Anodenspannung zu optimieren.

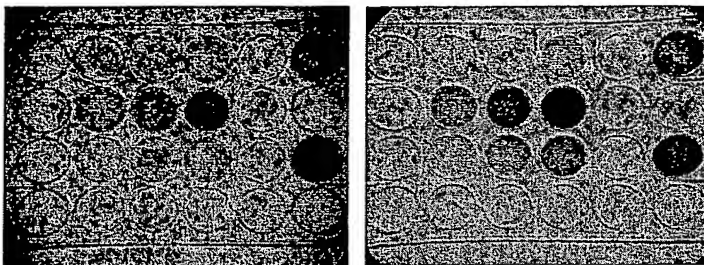
Die Bilder des Stenoskop D6 wurden danach in ein Bildanalysengerät (Quantimet 500+, Leica) übertragen und in einer Skala von 256 Grauwerten dargestellt. Zur quantitativen Grauwertbestimmung wurde eine Kreisrunde ROI (Region Of Interest) für jedes Well analysiert und der Hintergrund bei der jeweiligen Anodenspannung subtrahiert.

Die gemessenen Grauwerte des Beispiels 3F, Iopromid und Gadobutrol wurden gegen die jeweiligen Konzentration aufgetragen und eine lineare Regionsanalyse durchgeführt. Die Steigung der Ausgleichsgeraden wurde dabei errechnet und das Verhältnis der Geraden zwischen den verschiedenen Kontrastmitteln bestimmt.

Repräsentative Röntgenbilder des oben beschriebenen Phantoms sind in Abbildung 5 dargestellt.



60 kV



110 kV

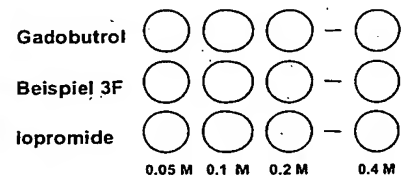


Abbildung 5: Vergleich der Röntgenabsorption von Beispiel 3F, Gadobutrol und Iopromid. Röntgenbilder des Phantoms bei 60 und 110 kV Anodenspannung aufgenommen mit dem C-Arm Gerät Stenoskop D6 (General Electrics).

Das Verhältnis zwischen den Konzentrationen von Beispiel 3F, Iopromid und Gadobutrol war in allen Fällen linear. Die Auswertung zeigte eine signifikant höhere Röntgenabsorption von Beispiel 3F als Iopromid und Gadobutrol bei equimolaren Konzentrationen (Abbildung 5).

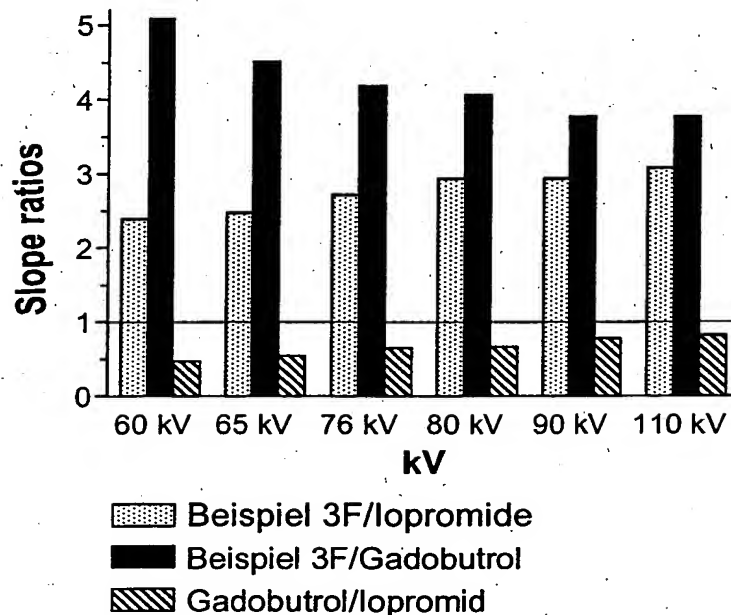


Abbildung 6: Relative Röntgenabsorption von Beispiel 3F im Vergleich mit Gadobutrol und Iopromid bei verschiedenen Anodenspannungen der Röntgenröhre (Stenoskop D6, General Electrics).

In der Auswertung der Röntgenbilder zeigte bei 110 kV und equimolaren Konzentrationen Beispiel 3F eine 3.08 fach höhere Röntgenabsorption als Iopromid und 3.77 fach höhere als Gadobutrol. Noch höhere Differenzen in der Röntgenabsorption von Beispiel 3F sind für höhere Anodenspannungen, wie sie in modernen Röntgen CT-Verfahren (Helicoidal- und Mehrzeilen-CT) angewendet werden zu erwarten. Zusätzlich auftretende Strahlungsaufhärtung in

der *in vivo* Situation favorisieren zusätzlich Elemente wie z.B. Gd, Dy, Yb oder Bi.

Die Phantomstudien belegen, daß Beispiel 3F eine exzellente Röntgenabsorption aufweist und für die Anwendung in der modernen DSA und CT, besonders Mehrzeilen-CT geeignet ist.

Verteilungskoeffizient

Der Verteilungskoeffizient des Beispiels 3F wurde im Vergleich zu Gadovist, Iopromid und Iotrolan in 1-Butanol und Tris-HCl Puffer bei pH 7.6 bestimmt. Die Kontrastmittel wurden im Puffer mit einer Endkonzentration von 0.1 mmol Gd/L gelöst, die iodhaltigen Kontrastmittel wurden mit einer Anfangskonzentration von 1 mg I/mL verwendet.

Tabelle 1: Verteilungskoeffizient von Beispiel 3F im Vergleich zu handelsüblichen MR- und Röntgenkontrastmitteln.

Substanz	Verteilungskoeffizient Butanol/Wasser
Beispiel 3F	0.0002 ± 0.0001
Gadobutrol	0.006 ± 0.0007
Iopromid	0.051 ± 0.003
Iotrolan	0.0065 ± 0.002

Die Daten in Tabelle 1 belegen, daß das Beispiel 3F eine sehr hydrophile Substanz mit geringem Verteilungskoeffizienten Butanol/Wasser ist und sogar bessere Werte als das sehr gut verträgliche MR-Kontrastmittel Gadovist aufweist. Im Vergleich dazu weist die handelsübliche iodhaltige Verbindung Iopromid eine viel geringere Hydrophilie mit einem bis zu 255fach höherem Verteilungskoeffizienten Butanol/Wasser auf (0.051 vs. 0.0002).

IC-50/LD-50 Korrelation

Für die Bestimmung der IC-50 wurde der Neutral Rot-Test in epithelialen Zellen des distalen Nierentubulus verwendet. Dieser Test ist außerdem sehr hilfreich, um die LD-50 Werte von neuen, synthetisierten Verbindungen mit hoher Genauigkeit vorherzusagen.

Epitheliale Zelllinie MDCK von renalen distalen Nierentubulus der Hundeniere (ECACC Nr. 85011435) wurden von 10000 Zellen/well in Alpha MEM Eagle (10% Faetales Rinderserum) bei 37°C und 5% CO₂, 95% Luftfeuchtigkeit für 20 h mit verschiedenen Beispielen 1B, 3F und 5F inkubiert. Neutral Rot wurde als Indikator für die Zellviabilität und zur Messung der lysosomalen Integrität verwendet und benutzt, um diejenige Kontrastmittelkonzentration zu bestimmen, bei der eine 50%ige Reduktion der Zellviabilität (IC-50) nach 24 h eintrat.

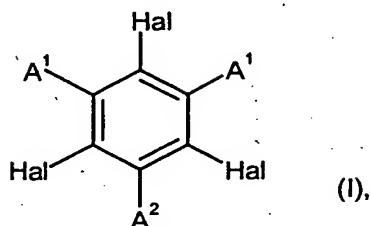
Vier unabhängige Replikate wurden für jede Konzentration der Kontrastmittel getestet. Die Resultate sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Gegenüber der Referenzverbindung für MR-Kontrastmittel Gadovist zeigte sich ein starker Anstieg der Verträglichkeit. Letzteres ist eine Referenzverbindung in der Klinik und ein Kontrastmittel mit nachgewiesener hervorragender Verträglichkeit. Die höchste Verträglichkeit wurde für das Beispiel 3F mit 1170 µmol Ieq/mL gefunden.

Tabelle 2: Vergleich der IC₅₀-Werte verschiedener erfindungsgemäßer Beispiele mit Gadobutrol sowie der zu erwartende LD₅₀-Wert in Mäusen.

Substanz	IC ₅₀ µmol Ieq/mL	"erwartete" LD ₅₀ Maus (r ² : 0.93) mmol Ieq/kg
Gadovist	153	32
Beispiel 1B	930	165
Beispiel 3F	1170	195
Beispiel 5G	788	143

Patentansprüche

1. Metallkomplexe der allgemeinen Formel I



5

worin

Hal für Brom oder Jod,

A¹ für die Reste

—CONR¹-(CH₂)_n-NR²-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K,

—CONR¹-(CH₂)_p-(CONR²CH₂)_m-CHOH-CH₂-K,

—CH₂O-(CH₂)_p-CHOH-CH₂-K,

—CH₂-O-(CH₂)_n-NR¹-(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K,

—CH₂-NR¹-CO-(CHZ¹-NH-CO)_m-CHZ²-K,

10

A² die gleiche Bedeutung wie A¹ hat oder im Falle, dass A¹ die oben
erstgenannte Bedeutung hat auch für den Rest —NR¹-CO-(NR¹)_m-(CH₂)_p-NR²-
(CO-CHZ¹-NH)_m-CO-CHZ²-K stehen kann,

in denen R¹ und R² unabhängig ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₂-

Alkylgruppe oder eine Monohydroxy-C₁-C₂-Alkylgruppe,

Z¹ und Z² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine

15

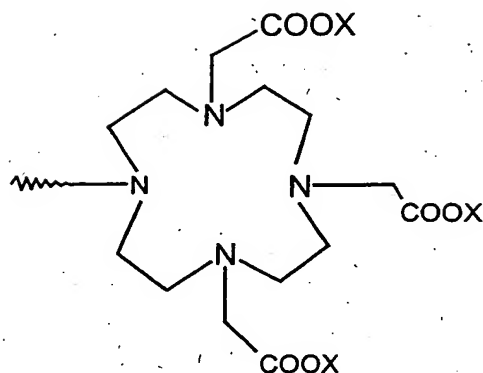
Methylgruppe,

n die Ziffern 2-4,

m die Ziffern 0 oder 1 und

p die Ziffern 1-4 bedeuten,

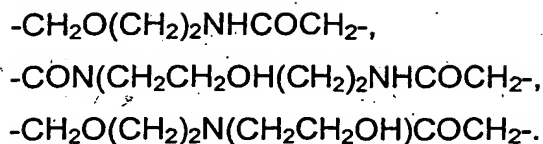
K für einen Makrocyclus der Formel I_A



(IA)

mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines Metallionenäquivalents der Ordnungszahlen 20-29, 39, 42, 44 oder 57-83 stehen, mit den Maßgaben, dass mindestens zwei X für Metallionenäquivalente stehen und gegebenenfalls vorhandene freie Carboxygruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen.

2. Metallkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A¹ für eine Gruppe steht.
- CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,
 - CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂NHCOCH₂-,
 - CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH₂-,
 - CONH(CH₂)_{2,3}NHCOCH(CH₃)-,
 - CONHCH₂CH(OH)CH₂-,
 - CON(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂-,
 - CH₂OCH₂CH(OH)CH₂-,
 - CONHCH₂CONHCH₂CH(OH)CH₂-,
 - CH₂NHCOCH₂-,
 - CH₂NHCOCH(CH₃)-,
 - CH₂NHCOCH₂NHCOCH₂-,
 - CH₂NHCOCH₂NHCOCH(CH₃)-,



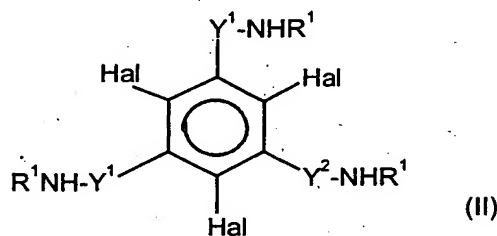
- 5 3. Metallkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A^2 für eine
- $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2-$,
 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2-$,
 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)-$,
10 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2-$,
 $-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCONH}_2-$,
 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{COCH}_2-$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{COCH}_2-$.
- 15 4. Metallkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X für ein
Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44, 58-70 steht.
5. Metallkomplexe nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass X für ein
Metallionenäquivalent der Ionen Gadolinium (III), Dysprosium (III), Europium
20 (III), Eisen(III) oder Mangan (II) steht.
6. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens einen Metallkomplex der
allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der
Galenik üblichen Zusätzen.
- 25 7. Verwendung von mindestens einem Metallkomplex nach Anspruch 1 für die
Herstellung von Mitteln für die Röntgen-Diagnostik.
8. Verwendung von mindestens einem Metallkomplex nach Anspruch 4 für die
30 Herstellung von Mitteln für die MRT-Diagnostik.

9. Pharmazeutische Mittel enthaltend je einen Metallkomplex nach Anspruch 1 und 4 in einem Molverhältnis von 2000:1 bis 1:1, bevorzugt 49:1 bis 4:1.

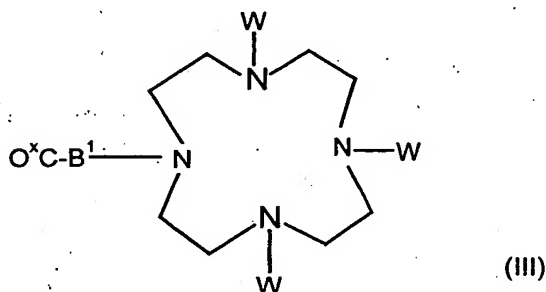
10. Pharmazeutische Mittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der/die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste(n) oder suspendierte(n) Metallkomplex(e) in einer Konzentration von 0,001 bis 1 Mol/l vorliegt/vorliegen.

11. Verwendung von mindestens einem Metallkomplex nach Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die Röntgen- und MR Diagnostik von Gehirnfarkten und Tumoren der Leber bzw. raumfordernden Prozesse in der Leber sowie von Tumoren des Abdomens (inklusive der Nieren) und des Muskel-Skelett-Systems und besonders vorteilhaft können die Verbindungen für die Darstellung von Blutgefäßen nach intraarterieller aber auch intravenöser Injektion eingesetzt werden.

12. Verfahren zur Herstellung der Metallkomplexe der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
a) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel II



in an sich bekannter Weise mit einem Makrocyclus der allgemeinen Formel III



worin

C^xO für eine $-COOH-$ oder aktivierte Carboxylgruppe,

W für eine Schutzgruppe oder eine $-CH_2COOX'-$ gruppe mit X' in der

Bedeutung von X oder einer Schutzgruppe und $-Y^1-NR^1-CO-B^1-$ für den

Rest A^1 in der Bedeutung von $-CO-NR^1-(CH_2)_n-NR^2-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-$
 CHZ^2- oder $-CH_2-O-(CH_2)_n-NR^1-(CO-CHZ^1-NH)_m-CO-CHZ^2-$ und Y^2-NR^1-

$CO-B^1$ für $Y^1-NR^1-CO-B^1$ oder für den Fall, dass $Y^1-NR^1-CO-B^1$ die oben

erstgenannte Bedeutung hat auch für $-NR^1-CO-(NR^1)_m(CH_2)_p-NR^2-(CO-$
 $CHZ^1-NH)_m-CO-CHZ^2-$ stehen, wobei B^1 den an die erste oder zweite (von K

aus gesehene) Carbonylgruppe zwischen $-CO-$ und K stehenden Rest

bedeutet und Y^1 bzw. Y^2 für den um eine Iminogruppe verminderten

fehlenden Rest der Linkergruppe steht, umsetzt und anschließend

gegebenenfalls die Schutzgruppe W entfernt und die Reste CH_2COOX in an

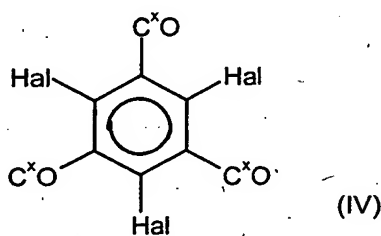
sich bekannter Weise einführt bzw. die für X' gegebenenfalls stehende

Schutzgruppe entfernt und anschließend in an sich bekannter Weise mit

einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 20-

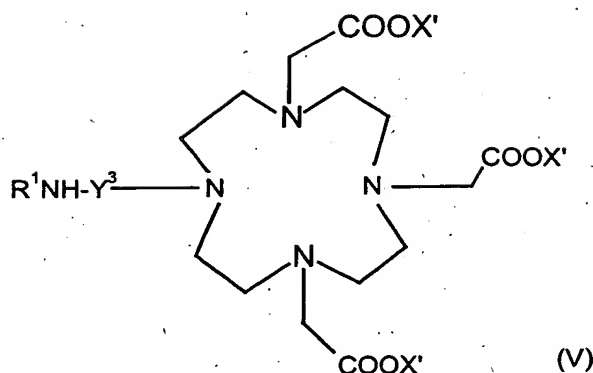
29, 39, 42, 44 oder 57-83 umsetzt oder

b) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel IV



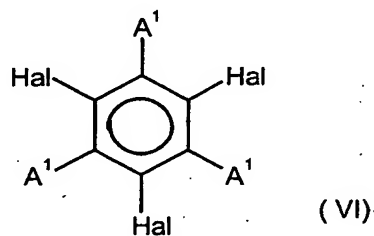
20

in an sich bekannter Weise mit einem Makrocyclus der allgemeinen
 Formel V



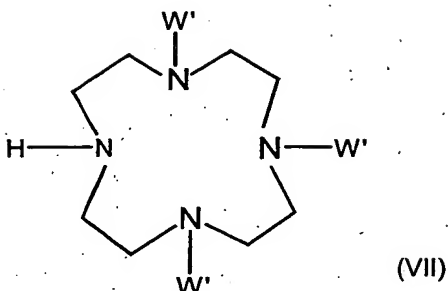
worin $-C^xO$ und X' die oben genannte Bedeutung haben und $-CO-NR^1-Y^3$ für den Rest A^1 in der Bedeutung $-CONR^1-(CH_2)_p-(CONR^2CH_2)_m-$
 $CH(OH)CH_2-$ und damit Y^3 in der Bedeutung von $-NR^1-(CH_2)_p-$
 $(CONR^2CH_2)_m-CH(OH)CH_2-$ stehen, umsetzt und anschließend die für X'
 gegebenenfalls stehende Schutzgruppe entfernt und danach in an sich
 bekannter Weise mit einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der
 Ordnungszahlen 20-29,39,42,44 oder 57-83 umsetzt oder

c) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel VI



worin

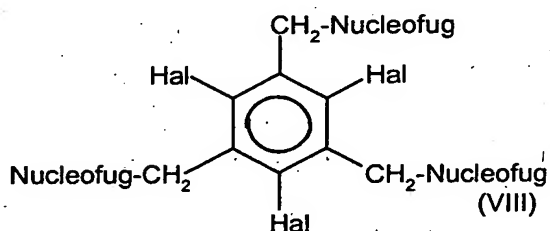
A^1 für einen Rest $-CH_2-O-(CH_2)_p-CH-CH_2-$ steht,
 in an sich bekannter Weise mit einem Cyclen der allgemeinen Formel VII



5

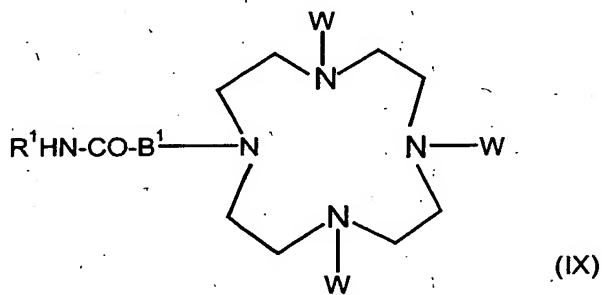
worin W' für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe steht, zu – nachdem man die gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen entfernt und anschließend in an sich bekannter Weise die Reste $-\text{CH}_2\text{COOX}$ eingeführt hat – einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I mit A^1 in der Bedeutung des Restes $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_p\text{CHOH-CH}_2-$ umsetzt oder

10 d) einen Trijod- oder Tribromaromaten der allgemeinen Formel VIII



worin Nucleofug für eine nucleofuge Gruppe steht,

15 in an sich bekannter Weise mit einem Makrocyclus der allgemeinen Formel IX



worin

101

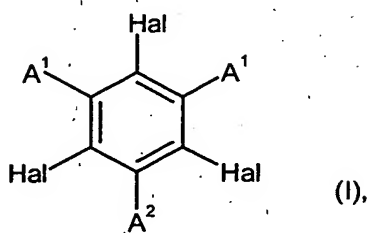
R¹ und W die oben genannte Bedeutung haben, und B² für den Rest
–(CHZ¹-NHCO)_m-CHZ²- steht, umgesetzt und anschließend wie unter a)
angegeben weiter verfährt, so dass man Metallkomplexe der allgemeinen
Formel I mit A¹ in der Bedeutung des Restes –CH₂-NR¹-CO-(CHZ¹-
5 NHCO)_m-CHZ² erhält, wobei anschließend gegebenenfalls in den so nach
a)-d) erhaltenen Metallkomplexen der allgemeinen Formel I noch
vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen von anorganischen
oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert
werden.

10

13. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet, dass man die in Wasser oder physiologischer
Salzlösung gelöste oder suspendierte Komplexverbindung, gegebenenfalls
mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder
15 parenterale Applikation geeignete Form bringt.

Zusammenfassung

Die Metallkomplexe der allgemeinen Formel I



worin Hal für Brom oder Iod steht und A¹ und A² unterschiedliche Bedeutung haben sind als Kontrastmittel geeignet.